Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Untersuchungen zur Wirkung des Choriongonadotropin auf den nichtschwangeren menschlichen Uterus

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Ulrich Voegele
geb. 19. 11. 1939 in Nagold/Wttbg.

1969

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. H. Limburg

Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Untersuchungen zur Wirkung des Choriongonadotropin auf den nichtschwangeren menschlichen Uterus

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Ulrich Voegele
geb. 19. 11. 1939 in Nagold/Wttbg.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. H. Limburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 6. Februar 1969 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG	3
II	PHYSIOLOGIE DES UTERUSMUSKELS	5
III	MATERIAL UND METHODIK	11
IV	ERGEBNISSE	19
	1. Testlösung: Primogonyl^{R}	19
	2. Testlösung: dextrinfreies HCG	33
	3. Testlösung: reines Dextrin	35
	4. Testlösung: 0,9 %ige NaCl	38
	5. Testlösung: reine Tyrode	40
V	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	42
VI	ZUSAMMENFASSUNG	46
VII	VERZEICHNIS DES SCHRIFTTUMS	48

I. EINLEITUNG

Unter Gonadotropinen versteht man die hypophysären Gonadotropine FSH (follicle stimulating hormone, Follikelreifungshormon), ICSH oder LH (interstitial cell stimulating hormone oder luteinizing hormone, Luteinisierungshormon) LTH (luteotrophic hormone, luteotrophes Hormon) sowie das placentare Gonadotropin HCG (human chorionic gonadotropin, Choriongonadotropin), das nur während einer Gravidität vorkommt. Es handelt sich bei diesen Stoffen um Proteohormone, die eine übergeordnete Funktion haben und auf das Genitale nur eine indirekte Wirkung über die Keimdrüsen, als glandotrope Hormone also, entfalten (2,60); lediglich LTH übt noch eine direkte Wirkung auf die Mamma aus.

An Nichtschwangeren beeinflußt menschliches Choriongonadotropin (HCG) nur die Keimdrüsen in einer LH (ICSH) -artigen (2, 22, 60) sowie in einer schwachen FSH-artigen Weise (21). Hinsichtlich der biologischen Eigenschaften besteht nahe Verwandtschaft zwischen HCG und LH in einer corpus-luteum-Stabilisierung.

HCG erscheint im ersten Schwangerschaftsdrittel in großen Mengen im Organismus. Die Werte steigen von 100 I.E./24-Stunden-Urin in der ersten Woche nach der Konzeption schnell auf 40 000 bis 200 000 I.E./24-Stunden-Urin im zweiten bis dritten Monat, um dann im vierten Monat wieder auf ungefähr 9 000 bis 11 000 I.E./24 - Stunden-Urin abzufallen. Bis zum Schwangerschaftsende wird dieses Niveau etwa gleichbleibend beibehalten (2, 3).

Zahlreiche Autoren wurden durch den schwangerschaftsspezifischen Anstieg der Sexualsteroide dahingehend inspiriert, die Veränderungen der Motilität des schwangeren Uterus (Ruhigstellung und Wehen) mit dem Hormonspiegel in Verbindung zu bringen (4, 5, 7, 14, 17, 19, 40, 45, 58). So liegen zahlreiche Untersuchungen über die Beeinflussung der Uterusmuskulatur durch die Steroidhormone vor und aus der Literaturfülle seien nur die Arbeiten von CSAPO und GOODALL (15, 18), JUNG (31, 32), KUMAR und Mitarbeiter (46, 47), NEUMANN und HEMPEL (50, 51) PINTO und Mitarbeiter (52), TAPFER (59) und WAGNER (62) herausgegriffen.

Der vorliegenden Arbeit lag die Frage zugrunde, ob das während der Schwangerschaft

in hohen Konzentrationen vorliegende Choriongonadotropin auf die Kontraktilität der Uterusmuskulatur einen direkten Einfluß habe. Dabei wurde die fundierte Vorstellung vom übergeordneten Regulationsprinzip des HCG bewußt beiseite geschoben.

Bislang liegen nur wenige Arbeiten über die Untersuchungen des Verhaltens der Uterusmuskulatur gegenüber HCG vor.

So arbeitete FELLNER (24) 1913 mit wässerigen Alkohol-Äther-Extrakten der Placenta am exstirpierten Meerschweinchenuterus. Dabei läßt sich jedoch nicht sagen, inwieweit die aufgetretenen Uteruskontraktionen wirklich eine spezifische HCG-Wirkung darstellen.

Die Wirkung des Choriongonadotropin auf den graviden Ratten-Uterus untersuchten DESSARZIN und STAMM 1962 (20). Sie stellten dabei ebenso wie STAMM und Mitarbeiter, die 1959 und 1962 den Effekt gonadotropinähnlicher Substanzen sowohl am isolierten als auch am Ratten-Uterus in situ erforschten (55, 56) fest, daß eine eindeutig hemmende Auswirkung auf den Uterus zustande kam.

II. PHYSIOLOGIE DES UTERUSMUSKELS

Der Uterus baut sich aus spindelförmigen, glatten Muskelzellen auf (63). Die Vereinigung dieser Muskelzellen zu Bündeln geschieht durch schmale Bindegewebsfasern. Das Myometrium besteht aus verschiedenen Lagen von Muskelfasern jeweils unterschiedlicher Verlaufsform.

Betrachten wir den morphologischen Aufbau der glatten Muskulatur noch etwas genauer (6), so können wir sagen, daß die Muskelzelle, ebenso wie diejenige der Skelettmuskulatur, in ihrem Inneren Myofibrillen enthält. Diese sind gleichmäßig doppelbrechend, während sich beim Skelettmuskel die bekannten Unterschiede der A- und I-Abschnitte zeigen, wobei die A-Abschnitte stärker doppelbrechend sind. Die Myofibrillen enthalten als wesentlichsten Bestandteil die fibrillären Eiweißkörper des Myosins. Mittels der Ultrazentrifuge läßt sich ferner ein "schweres" S-Myosin von einem "leichten" L-Myosin unterscheiden, wobei das S-Myosin wiederum eine Verbindung des L-Myosins mit dem fibrillären Eiweiß Aktin - bekannt unter der Bezeichnung: Aktomyosin - darstellt. Außerdem sind noch andere Struktureiweiße, so Tropomyosin, Paramyosin und vor allem Kollagen vorhanden, welches im Myometrium, im Gegensatz zu den energiereichen Phosphaten in wesentlich höherer Konzentration als beim Skelettmuskel vorliegt und in der Menopause zunimmt.

Die Grundlage der mechanischen Leistungen der Uterusmuskulatur, wie aller übrigen Muskulatur, sind kontraktile Proteine. Dabei ist für die Größe der mechanischen Leistung nicht deren Konzentration, sondern deren Wechselwirkung mit ATP, dem physiologischen Betriebsstoff, maßgebend (25, 28). Je größer die mechanische Leistung eines Muskels ist, um so größer ist dessen ATP-ase Aktivität, ein Ferment, welches ATP in ADP und Phosphorsäure unter Energiefreisetzung spaltet. Energiespeicher im Muskel sind vorwiegend ATP (Adenosintriphosphat) und KrP (Kreatinphosphat) (13). Die ATP-ase Aktivität ist am nichtgraviden Uterus am geringsten; daher ist auch sein Leistungsvermögen in dieser Zeit relativ gering. Der Uterusmuskel entwickelt nur den Bruchteil an Spannung, die vom Skelettmuskel erreicht wird. Er verkürzt sich und erschlafft langsamer als der Skelettmuskel (27). Diese langsame Verkürzungs- und noch langsamere Erschlaffungsgeschwindigkeit der glat-

ten Muskeln erlaubt einen Tetanus daher auch bei sehr langsamer Innervierungsfrequenz von wenigen Impulsen pro Minute (6).

Der Grund für die im allgemeinen geringere absolute Kraft und Verkürzungsgeschwindigkeit des glatten Muskels liegt wohl in der anderen Zusammensetzung der kontraktilen Proteine und dem geringeren ATP-Gehalt. Der glatte Muskel hat die sehr ausgeprägte Fähigkeit, sich plastisch zu verlängern, das heißt Verlängerung ohne Entwicklung einer dauernden Gegenkraft (6, 68). Wird solch ein Muskel gedehnt und bei größerer Spannung gehalten, so sinkt die anfänglich entwickelte Spannung bald praktisch vollständig ab.

Im Klimakterium ändert sich das Verhältnis kontraktile Proteine und energiereiche Phosphate zu Gesamteiweiß zunehmend zugunsten des Stroma (12, 54). Das corpus uteri enthält die meisten kontraktilen Proteine (12, 54). Diese unterscheiden sich von denen der Skelettmuskulatur in kontraktilen, ferment- und kolloidchemischen Eigenschaften (28). Anscheinend besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Follikelhormonspiegel und dem Gehalt an kontraktilen Proteinen des Uterus (12) sowie dem Bindungszustand des Calcium oder dessen Membranpermeabilität (27). Es besteht normalerweise ein niedriger Ca^{+}-Spiegel in der Muskulatur. Erst eine Ca^{+}-Freisetzung aktiviert die isolierten, kontraktilen Proteine, denn diese können nur dann sich kontrahieren, wenn Calcium in ausreichender Menge vorhanden ist. Ebenfalls hormonabhängig scheint das elastische Verhalten des Uterusmuskels zu sein. So wurden nach Untersuchungen ZIMMER's (69) steife Kastratenuteri unter Follikel- und Corpus-luteum-Hormongabe elastisch und dehnbar. SUREAU (57) zufolge beruht der Aktivitätsbeginn und die Fortführung einer Kontraktion auf dem Ionenverhältnis der verschiedenen Fasern.

Die spontane Kontraktionsfähigkeit des Uterusmuskels nimmt mit zunehmendem Alter ab (10). Hauptsächlich in der Postmenopause finden sich charakteristische, schwache aber rasche Kontraktionen. Myometriumstreifen der Sekretionsphase zeigen einen geringeren Spontanaktivitätsgrad als solche der Proliferationsphase.

SANDBERG und Mitarbeiter (53) erarbeiteten acht verschiedene Grundtypen von

Kontraktionen am isolierten Uterusmuskelstreifen:

a) sinusähnliche Kontraktionen
b) ähnliche Kontraktionen, aber mit variierender Grundlinie
c) ähnliche Kontraktionen mit konstanter Grundlinie und variierender Amplitude
d) Kontraktionen mit konstanter Grundlinie und Amplitude
e) "sphincter"-ähnliche Kontraktionen, ähnlich d) mit aufgepfropften, kleinen raschen Kontraktionsspitzen
f) kleine rasche Kontraktionen
g) keine Spontanaktivität, aber Reaktion auf Adrenalin
h) keine Spontanaktivität und keine Reaktion auf Adrenalin

Die Typen a) und b) kommen hauptsächlich im corpus uteri vor, wo auch der höchste Gehalt an Aktomyosin und Myosin nachzuweisen ist.

Einen gewissen Effekt scheint der pH zu haben. Nach Untersuchungen von EVANS und UNDERHILL (23) wurden rhythmische Kontraktionen in saurem Milieu langsamer und kleiner, während sie in alkalischem Milieu schneller aber ebenfalls kleiner wurden. Bei Muskelpräparaten ohne Spontantonus hatte eine Veränderung des pH keinen Erfolg.

Wurden aber Muskelpräparate in ausgesprochen alkalische Lösung mit einem pH von mehr als 8 gebracht, so rief Säurezugabe meist eine Tonuserhöhung oder eine Kontraktionsamplituden-Zunahme hervor.

Diese Reaktion wurde jedoch eher der Zunahme der Ca^{+}-Ionen-Konzentration in der Badflüssigkeit als dem veränderten pH angelastet.

Bei Untersuchungen an der Dünndarmmuskulatur des Kaninchens in vitro fand YOKOYAMA (67) anfangs unregelmäßige Kontraktionen, die später in langsame regelmäßige übergingen. Er stellte große Grundlinienschwankungen mit tonischen (langsamen) und aufgesetzten phasischen (schnellen) Kontraktionen fest, wobei diese im Versuchsverlauf vorherrschend wurden. Ein ähnliches Prinzip scheint bei der Uterusmuskulatur nach Angaben JUNG's (38) zu bestehen.

Er ist der Ansicht, daß erst die Sexualhormone den Uterusmuskel zur vollen Ausdifferenzierung bringen, da er nach der Kastration an Ratten den Ausfall des phasischen Systems beobachten konnte.

Unter Tonus versteht man die Fähigkeit glatter Muskeln, sich dehnenden Kräften zu widersetzen. Man unterscheidet einen kontraktilen und einen plastischen Tonus. Ersteres ist eine mäßige, tetanische Kontraktion, letzteres sind Desorientierungsvorgänge am kontraktilen Eiweiß. Die für die Größe der momentanen Dehnung und der daran anschließenden Nachdehnung maßgeblichen elastischen und viskösen Faktoren müssen in fester Beziehung zueinander stehen.

Eine Kontraktur dagegen ist ein vom normalen Erregungszustand unabhängiger, reversibler Dauerverkürzungszustand des Muskels.

Die Grundlage der Erregbarkeit ist die Aufrechterhaltung eines Ruhe-Membranpotentials (Innenseite negativ gegenüber Außenmedium), wie es 1951 von HODGKIN (30) gemessen wurde. Dieses wird, wie wir aus gründlichen Untersuchungen wissen, hauptsächlich durch die Aktivität der Ionenpumpen gewährleistet (29). Die glatten Muskeln haben in hohem Maße die Fähigkeit zur Spontanerregung. Dabei ist der Ausgangsort der Erregung eine Zelle; sie funktioniert als "pacemaker" (33). Jede glatte Muskelzelle kann diese Funktion grundsätzlich übernehmen. Dabei spielen der Dehnungsreiz wie die hormonale Beeinflussung eine Rolle (29, 32, 34). So entstehen lokale Depolarisationen, die bei Überschreitung eines kritischen Wertes in Spitzenpotentiale übergehen können. Bereits vorhandene muskuläre Spontanaktivitäten zeigen dann eine Frequenzzunahme. Die Erregungsausbreitung erfolgt am Uterus vorwiegend myogen. Man findet ein ständiges Wechseln der Erregungszentren. Die eigentliche Ursache der Spontanerregung ist auch bisher noch wenig geklärt. Die Frequenz der Spontanerregungen nimmt jedoch mit abnehmendem Membranpotential nach BÜLBRING's Darstellung (8) zu. Vaguserregung, Oxytocin, Acetylcholin sowie Histamin führen zu einer Steigerung der Spontanaktivität, denn sie erhöhen die Membranpermeabilität für Kationen und verschieben dadurch das Membranpotential nach kleineren Werten (6, 35). Auch der Grad der Dehnung einer Muskelfaser beeinflußt das Membranpotential; es ist umgekehrt proportional der Muskellänge (8). So führt mecha-

nische Dehnung zu einer Membranpotentialabnahme und zu einer Zunahme der Frequenz der Spontanerregungen (6). Einen gewissen Einfluß auf das Membranpotential haben nach CSAPO's Angaben (15) auch die Steroidhormone des Ovars, die die Ionenschwelle für K^+ am Myometrium erhöhen; Östrogen bewirkt dies in stärkerem Maße als Progesteron. Östrogene stabilisieren aber andererseits auch die Membranfunktion und synchronisieren Erregungsvorgänge, während Progesteron die Uterusmotilität durch Hyperpolarisation hemmt (39).

Das Ruhepotential wird weiter durch den Quotient der K^+-Konzentration intrazellulär zur K^+-Konzentration extrazellulär bestimmt (36). Bei Zunahme der K^+-Konzentration intrazellulär resultiert eine Ruhepotentialabnahme. Die Spontanfrequenz sinkt dabei zunächst, um dann steil anzusteigen. Ebenso sinkt zunächst der Uterustonus, um mit steigender K^+-Konzentration ebenfalls anzusteigen. Bei hohen K^+-Konzentrationen treten nach JUNG's Angaben (37) Kontrakturen auf. Die Amplitudengröße der Aktionspotentiale ist dagegen weitgehend von der Na^+-Leitfähigkeit der Membran im Erregungsbeginn abhängig (36).

Glatte Muskeln befinden sich im Zustand dauernder rhythmischer Erregung und sind dauernd bestrebt, Ionenkonzentrationsdifferenzen aufrechtzuerhalten. Der Depolarisierungstendenz stehen Kräfte gegenüber, die das Membranpotential stabilisieren wollen. So ist die Erregbarkeit des glatten Muskels normalerweise das Resultat der relativen Geschwindigkeit zweier entgegengesetzter Vorgänge, wobei die Ein- und Auswärtsbewegung von Na^+ die Schlüsselstellung einnimmt (9). Andere Ionen spielen ebenso eine Rolle. So fand CSAPO (16), daß eine Ca^+-Verarmung zur Membraninstabilität führt, während eine extrazelluläre K^+-Erniedrigung ein größeres Membranpotential bedingt. Die eigentliche Erregung kommt durch Umkehrung des Membranpotentials, dem sogenannten overshoot-Phänomen zustande, zu welchem die glatte Muskulatur besonders neigt. Es handelt sich also um eine Art Depolarisation, jedoch wird das Membranpotential dabei regelrecht umgekehrt.

Nach GREVEN (25) sind langsame Potentialerniedrigungen die Ursache von Kontrakturen. Dabei handelt es sich um lokale Erregungen. Bei Kontraktionen, das heißt fortgeleiteten Erregungen, sind der langsam ansteigenden Depolarisation Spitzenpotentiale aufgesetzt. Eine Variation der Kontraktionsstärke ist möglich

durch Änderung der Zahl der erregten Zellen oder der Frequenz der Reize bei gleicher Verkürzung makroskopischer Bezirke (34).

III. MATERIAL UND METHODIK

Um die muskulotropen Eigenschaften des HCG zu studieren, schien uns der in vitro-Versuch am geeignetsten. Wir dachten die eventuell spezifische Wirkung des HCG so unter Ausschaltung möglichst aller interferierender Faktoren am ehesten zu erfassen.

In ein spezielles, am I. Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. R. Stämpfli) entwickeltes und von uns übernommenes etwa 2 ml fassendes Organgefäß aus Glas wurden menschliche Uterusmuskelstreifen so eingebracht, daß ihre mechanische Aktivität in einer praktisch isometrischen Versuchsanordnung registriert werden konnte.

Wir verwandten also im Prinzip eine Modifikation der von KEHRER (41) bereits 1907 zur Prüfung von Pharmaka am isolierten Uterus angegebenen Technik (Magnus-Kehrer-Apparat). Die Methodik wurde unter anderer Fragestellung von LIEBAU und Mitarbeitern (48) ausführlich publiziert.

Die Muskelstreifen wurden aus dem corpus uteri entnommen. Die Uteri waren bei Totalexstirpation wegen Uterus myomatosus, Ovarialtumoren, Prolaps oder Uteruscarcinom gewonnen worden. Aus dem Uterusfundus wurden die Muskelpräparate aus dem Grunde entnommen, weil die Möglichkeit, parallele Faserbündel zu bekommen, hier am größten ist (63). Die herausgeschnittenen Muskelstücke kamen in ein verschlossenes Vorratsgefäß, das Tyrodelösung enthielt, die vorher 30 min. lang mit "Carbogen" (95 % O_2; 5 % CO_2) durchströmt worden war. Die Weiterverarbeitung erfolgte entweder direkt oder nach maximal 36-stündiger Aufbewahrung in der oxygenierten Tyrodelösung bei + 4 Grad Celsius. Die Beobachtung von COREY und Mitarbeitern (11) sowie von GUTIERREZ und TERRAGNO (26) konnten wir dabei bestätigen, daß bei dieser Art der Aufbewahrung bei den Präparaten kein Aktivitätsverlust nachzuweisen war.

Unter Zuhilfenahme einer Präparierlupe von vierfacher Vergrößerung wurden aus den Muskelstücken anschließend mit ophthalmologischen Pinzetten, Skalpellen und Iridektomiescheren möglichst parallele Faserbündel in Nährlösung präpariert.

Die so hergestellten Muskelstreifen hatten eine Größe von etwa 1 x 0,1 - 0,2 x 0,1 - 0,2 cm und wurden mit chirurgischer Seide (Größe 0) im Organgefäß derart fixiert, daß sie mit dem unteren Ende am Boden dieses Gefäßes an einem dort angebrachten Glashaken, mit dem oberen Ende an einem induktiven Amplitudenaufnehmer (Philips Type PR 9310) befestigt wurden. Die mechanische Aktivität des Muskels wurde über eine Dehnungsmeßbrücke (Philips PT 1200) auf einen Linienschreiber (Philips PR 2210 U) übertragen, dort graphisch registriert und konnte später ausgewertet werden. Das Organgefäß wurde ständig mit frischer Tyrodelösung durchströmt, die bereits 30 min. vor Versuchsbeginn und während des gesamten Versuchsverlaufs mit Carbogen oxygeniert wurde.

In Plastikschläuchen passierte das Nährmedium ein Wasserbad, welches durch den Ultrathermostaten (Lauda) reguliert geheizt wurde und erreichte so eine Temperatur von 37 Grad Celsius ($\pm$ 0,5 Grad) im Organgefäß. Dabei hatten die innerhalb der genannten Grenzen auftretenden Temperaturschwankungen, da sie nicht abrupt erfolgten, nach unserer Erfahrung keine signifikante Änderung der Spontanaktivität zur Folge. Dies fanden wir auch in der Literatur von AHLGREN und KULLANDER (1) sowie von COREY und Mitarbeitern (11) bestätigt.

Die Durchflußgeschwindigkeit der Nährlösung im Organgefäß wurde mittels eines hydrostatischen Druckgefälles zwischen Lösungsreservoir und Organgefäß bestimmt und, nach der Tropfenfolge des Ausflusses am Organgefäß, auf durchschnittlich 60 Tropfen pro Minute geregelt; dies entsprach etwa einer Durchströmung von 2 ml pro Minute.

Das Einbringen der zu untersuchenden Substanzen geschah mittels eines von KILB und STÄMPFLI (42, 43) entwickelten Mehrweghahnes, der dem Organgefäß vorgeschaltet, eine äußerst kurzfristige Umschaltung auf andere Vergleichslösungen erlaubte (s. Abb. 1).

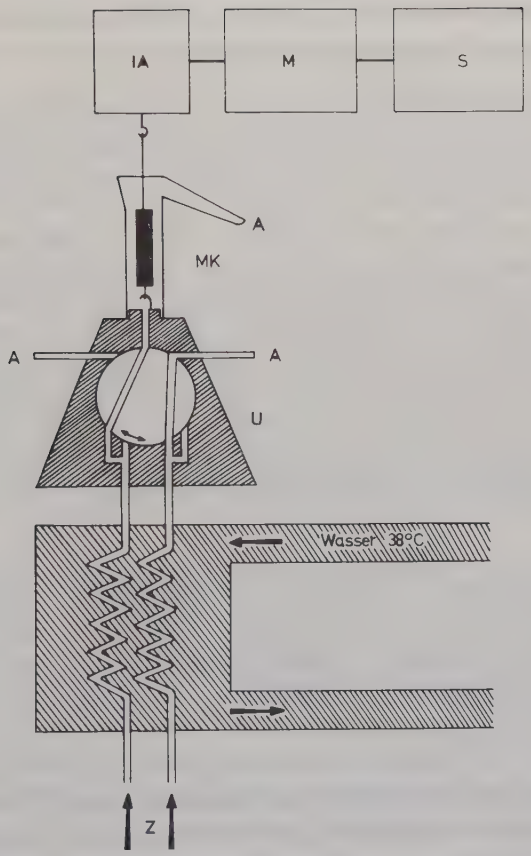

Abb. 1: Apparative Versuchsanordnung

Z = Nährlösungszufluß
U = Umschalt-Mehrweghahn nach KILB und STÄMPFLI (42, 43)
A = Ausfluß
MK = Muskelkammer
IA = induktiver Amplitudenaufnehmer (Philips Type PR 9310)
M = Dehnungsmeßbrücke (Philips PT 1200)
S = Linienschreiber (Philips PR 2210 U)

Die zur Untersuchung gelangenden Muskelstreifen stammten alle aus nichtschwangeren totalexstirpierten Uteri von 36 Patientinnen zwischen 34 und 62 Jahren. Alle Präparate wurden aus Gebieten des corpus uteri entnommen, die makroskopisch keine pathologischen Veränderungen aufzuweisen hatten.

Insgesamt wurden über 100 Versuche angestellt; von diesen kamen 64 zur Auswertung. Acht Muskelstreifen stammten aus Uteri, deren Trägerinnen sich in der Proliferationsphase, 36 in der Sekretionsphase und 20 in der Postmenopause befanden.

Als Testsubstanzen wurden das Handelspräparat "Primogonyl^{R} 1000" verwandt sowie bei Vergleichsuntersuchungen HCG ohne Dextrinzusatz, 3000 I.E./mg (Charge 079). Vergleichsuntersuchungen wurden mit dem, im Primogonyl^{R} laut Angaben der Herstellerfirma enthaltenen Dextrin, mit physiologischer NaCl, dem Lösungsmittel für die Primogonyl-Trockensubstanz und mit Tyrodelösung gleicher Zusammensetzung, aber aus einem anderen Vorratsgefäß stammend, durchgeführt. Dabei wurden die Testsubstanzen in entsprechenden Mengen in oxygenierter Tyrodelösung gelöst. Der Mehrweghahn gestattete die kurzfristige Umschaltung auf ein anderes Reservoir.

Die verwandte Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 137 mMol/l, KCl 2,7 mMol/l, $CaCl_2$ 1,8 mMol/l, $MgCl_2$ 1,05 mMol/l, $NaHCO_3$ 11,9 mMol/l, NaH_2PO_4 0,4 mMol/l. Außerdem enthielt die Lösung 100 mg % Glucose. Um eine exakte Zusammensetzung der Nährlösung zu gewährleisten, wurden nur frische Lösungen verwandt.

Nach Einhängen des Muskelpräparates in die Apparatur wurde zunächst das Entstehen der Spontanaktivität abgewartet. In keinem Falle wurde eine pharmakologische oder elektrische Stimulierung vorgenommen. Die Muskelstreifen wurden lediglich mit oxygenierter Tyrodelösung umspült; nach 1 bis 1 1/2 Stunden bestand bei den meisten Präparaten eine ausreichende Spontanaktivität. Es wurde immer eine genügend lange Periode der Spontanaktivität vorher registriert, um eine Vergleichsmöglichkeit bei Zusatz der Testsubstanzen zu haben.

Sofern sich im Verlaufe von maximal zwei Stunden keine oder keine ausreichende Spontanaktivität zeigte, sofern also die auftretenden Kontraktionen so gering wa-

ren, daß sie praktisch nicht ausgewertet werden konnten, wurde der Versuch abgebrochen. Wir vermuteten in solchen Fällen eine Vorschädigung der Muskelstreifen. Es mag sein, daß trotz größtmöglicher Sorgfalt in der Präparation nicht immer genau parallele Faserbündel getroffen wurden. Die weiteren Ursachen des Ausbleibens einer verwertbaren Spontanaktivität können nur vermutet werden. So mögen makroskopisch die Muskelstreifen unverändert, mikroskopisch aber pathologisch verändert gewesen sein. Auch könnte die Narkose eine nachhaltige Relaxationswirkung auf die Muskelpräparate haben, was u.a. von WINTER und UTER beobachtet worden war (66).

Wichtig war also, daß die dem Präparat eigene Spontanaktivität zustande kam. Wir mußten dabei, wie andere Autoren (5, 10, 53, 67) feststellen, daß sich das Bild der Aktivität der menschlichen Uterusmuskulatur spontan innerhalb der ersten 20 bis 60 min. oft erheblich ändern kann. Erst nach Bestehen möglichst gleichmäßiger, rhythmischer Kontraktionen wurde mittels des beschriebenen Umschaltmechanismus an unserer Apparatur auf HCG oder eine der anderen Vergleichslösungen umgeschaltet.

Die Tatsache, daß mechanische Dehnung der glatten Muskelfaser zu einer Membranpotentialabnahme und, aufgrund einer Änderung der Membranpermeabilität für Kationen, zu einer Zunahme der Frequenz der Spontanaktivität führt, wurde bereits von BLEICHERT und HENATSCH (6, 29) festgestellt. Diese Erkenntnis machten wir uns insofern zunutze, als wir unseren Muskelpräparaten einen Vorspann von etwa 1 Gramm, nach vorheriger Eichung mit einem 1/2 g-Gewicht am Linienschreiber (Philips PR 2210 U), gaben. Diese Maßnahme unterstützte das Ingangkommen der Spontanaktivität.

Daß von über 100 Versuchen nur 64 zur Auswertung gelangten, liegt in überwiegendem Maße an insuffizienter, uncharakteristischer oder fehlender Spontanaktivität. Bei fünf Versuchen war z.T. als einzige Reaktion auf HCG lediglich ein Basaltonusabfall, z.T. gar keine Reaktion vorhanden. Diese Versuche gelangten nicht zur Auswertung.

Die Registrierung der Muskeltätigkeit erfolgte in praktisch isometrischer Anordnung. Die Papiergeschwindigkeit am Linienschreiber war mit 4 mm pro Minute so gewählt,

daß eine leichte Ausmessung unserer Diagramme möglich war. Die Empfindlichkeit der Dehnungsmeßbrücke war fast immer mit 50 o/oo so bemessen, daß die registrierten Kontraktionen eine ausreichende Größe hatten. In wenigen Fällen war durch Umschalten auf 100 o/oo die Erhöhung der Empfindlichkeit der Apparatur notwendig.

Zur Untersuchung gelangte HCG in Form des Handelspräparates "Primogonyl R". Dieses enthält 1000 I.E. HCG-Trockensubstanz pro Ampulle und wurde jeweils mit 2 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung unmittelbar vor Versuchsbeginn aufgelöst. Indem wir so beispielsweise auf 246 ml Tyrodelösung 2 Ampullen zu je 1000 I.E. Primogonyl R gaben, erhielten wir die Konzentration von 8000 I.E./l. Das HCG-Präparat, das laut Angaben der Herstellerfirma (Schering AG, Berlin-W) als Stabilisator 1,19 mg Dextrin pro 1000 I.E. enthielt, wurde in Konzentrationen von 100 I.E./l steigend bis zu 24000 I.E./l als Testlösung verwandt.

Zum Vergleich wurde HCG, das Dextrin enthielt und uns von der Firma Schering AG, Berlin, in großzügiger Weise zur Verfügung gestellt worden war, getestet. Es gelangte in Konzentrationen von 500 I.E./l steigend bis zu 16000 I.E./l zur Anwendung.

Schließlich unternahmen wir noch Versuche, bei denen die Testlösung ausschließlich Dextrin in den dem Primogonyl R äquivalenten Konzentrationen von 200 I.E./l bis 24000 I.E./l enthielt.
In einer weiteren Versuchsreihe enthielt die Testlösung lediglich 0,9 %ige NaCl-Lösung in entsprechender Konzentration von 24000 I.E./l HCG.

Um alle Möglichkeiten auszuschöpfen, gelangte schließlich eine Versuchsreihe zur Durchführung, wobei die Testlösung aus reiner Tyrode ohne jeglichen Zusatz bestand. Dabei wurde nach einer Periode der Spontanaktivität umgeschaltet und das Präparat aus einem zweiten Vorratsgefäß mit oxygenierter Tyrodelösung derselben Herstellung, Temperatur und Zusammensetzung bespült. Damit wollten wir feststellen, ob die Umschaltung einen Effekt auf die Spontanaktivität habe. Insgesamt gliedern sich die Versuche in folgende Serien:

Tab. 1: ZUSAMMENSTELLUNG DER DURCHGEFÜHRTEN VERSUCHSSERIEN

	Anzahl der Versuche	Cyclusphase	Testlösung	Konzentrationen
1.	3	3 S	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	100 I.E./l
	6	4 S 1 P 1 M	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	200 I.E./l
	2	2 S	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	500 I.E./l
	2	2 S	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	1000 I.E./l
	11	2 S 8 M 1 P	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	8000 I.E./l
	6	1 S 5 M	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	16000 I.E./l
	6	1 S 5 M	HCG-Präp. "Primogonyl^{R}"	24000 I.E./l
2.	2	2 S	dextrinfreies HCG	500 I.E./l
	2	2 S	dextrinfreies HCG	1000 I.E./l
	2	2 S	dextrinfreies HCG	4000 I.E./l
	1	1 S	dextrinfreies HCG	6000 I.E./l
	4	1 S 3 P	dextrinfreies HCG	8000 I.E./l
	1	1 S	dextrinfreies HCG	11000 I.E./l
	5	3 S 2 P	dextrinfreies HCG	16000 I.E./l
3.	2	1 S 1 P	Dextrin	200 I.E./l
	1	1 S	Dextrin	500 I.E./l
	1	1 S	Dextrin	1000 I.E./l
	1	1 S	Dextrin	16000 I.E./l
	2	1 S 1 M	Dextrin	24000 I.E./l
4.	2	2 S	0,9 %ige NaCl ≙	24000 I.E./l
5.	2	2 S	Tyrodelösung verschiedener Vorratsgefäße	

S = Sekretionsphase P = Proliferationsphase M = Postmenopause

Bei der Auswertung der Versuche wurden die Parameter Basaltonus, Frequenz der Kontraktionen, Kontraktionsamplitude und Kontraktionsdauer beobachtet. Dabei sprachen wir bei einer augenfälligen Erhöhung einer der Größen nach Mc GAUGHEY und Mitarbeitern (49) von einer positiven "SR" (stimulatory response).

Als Basaltonus bezeichneten wir, wie WICINSKI (64, 65), die Höhe der Kontraktionsfußpunkte über der Grundlinie. Diese setzten wir rein willkürlich fest und bestimmten für die Grundlinie und die Ausgangsgröße der Spontanaktivität den Wert von 100 gleich 100 %. Die darauffolgenden Größen wurden von dieser fiktiven Grundlinie ausgehend gemessen und, auf den Ausgangswert von 100 % bezogen, umgerechnet.

Da jeder Versuch ein anderes Ausgangsniveau zeigte, war eine solche Maßnahme erforderlich, um Vergleichsmöglichkeiten für den Basaltonus in den verschiedenen Versuchen zu bekommen. Als Frequenz wurden die vollständigen Kontraktionen, bestehend aus einer Kontraktion und Relaxation pro Minute registriert. Die Amplitude wurde durch die mittlere Höhe einer Kontraktion und Relaxation festgelegt, und die Kontraktionsdauer entsprach der Entfernung zwischen zwei Relaxationsfußpunkten. Als rein rechnerische Größe kam noch die als Wehentätigkeitsindex von WICINSKI (64, 65) bezeichnete Größe hinzu, die sich aus der von ihm angegebenen Formel

$$\frac{\text{Kontraktionsamplitude} \times \text{Wehendauer} \times \text{Wehenfrequenz}}{\text{Basaltonus} \times 100}$$

errechnete. Der im Nenner von WICINSKI zu Korrekturzwecken eingefügte Faktor 100 konnte bei unseren Berechnungen vernachlässigt werden (65).

Die Dauer der Versuchsabläufe war sehr unterschiedlich und hing in erster Linie von der Schnelligkeit, mit der sich eine verwertbare Spontanaktivität einstellte, ab. So waren die kürzesten Versuche in 1 Std. 27 min., 1 Std. 20 min. und 1 Std. 15 min. abgeschlossen, während die längsten über 4 Std. 10 min., 5 Std. 30 min. und 7 Std. 5 min. liefen. Die durchschnittliche Versuchsdauer belief sich auf 2,5 bis 3 Stunden.

IV. ERGEBNISSE

1. Testlösung "Primogonyl^R":

54 Versuche wurden insgesamt mit HCG enthaltender Testlösung durchgeführt, davon 36 mit dem Handelspräparat Primogonyl^R und 18 mit dextrinfreiem HCG.

Bei den 36 Primogonyl^R-Versuchen ließ sich ein charakteristischer Kurvenverlauf beobachten. Bei qualitativer Betrachtung der Kurvenverläufe ergibt sich, daß in dreißig Fällen der Basaltonus nach der Umschaltung auf Primogonyl^R anstieg, in vier Fällen blieb er unverändert und in einem Falle entstand ein Abfall. Zweimal kam es zu einer vorübergehenden Dauerkontraktion nach der Gabe von Primogonyl^R. In zwei Fällen bemerkten wir das Einsetzen großer, periodisch-rhythmischer Basaltonusschwankungen, welche die eigentlichen Kontraktionen überlagerten.

Die Kontraktionsamplituden vergrößerten sich nach dem Umschalten auf Primogonyl^R in 23 Fällen, in sieben Fällen nahmen sie ab und in sechs Fällen war keine wesentliche Änderung gegenüber der vorherigen Spontanaktivität zu beobachten.

Die Frequenzänderung war am geringsten; es bestand eher eine Abnahme als eine Zunahme derselben.

Ein Schwellenwert war bei 200 I.E. Primogonyl^R/l Tyrode zu finden, woraus ein konzentrationsabhängiges Verhalten abgeleitet wird. Ob Konzentrationen über 24000 I.E. Primogonyl^R/l zur Depression der Spontanaktivität führen, wurde nicht untersucht und kann aus den vorliegenden Befunden nicht sicher abgeleitet werden. Ferner kann festgestellt werden, daß die untersuchten Parameter bei diesen Versuchen zwar nicht einheitlich unter Primogonyl^R zunahmen, daß dieses aber einen ordnenden und regularisierenden Effekt auf die spontane Muskeltätigkeit des Uterus ausübt. So wurden anfangs unkoordinierte Kontraktionen unter Primogonyl^R beinahe in sämtlichen Fällen koordiniert und gleichmäßig. Bei erhaltenem erhöhtem Basaltonus oder aber unter Tonusabfall kam es zur Amplitudenvergrößerung bei öfters verringerter Frequenz und verlängerter Kontraktionsdauer.

Indem wir in den Diagrammen jedes Versuches die Größe des Basaltonus, der Kontraktionsamplitude, der Wehenfrequenz pro Minute und der Wehendauer ausmaßen, erhielten wir Zahlen, die den weiteren Berechnungen zugrunde lagen. Durchschnittswerte wurden errechnet, indem wir die vier obengenannten Größen in jeweils fünfminütigen Zeiträumen betrachteten, angefangen in der Phase der Spontanaktivität, fünf Minuten vor dem Umschalten auf Primogonyl^{R}. Danach maßen wir die Werte für jeweils fünf Minuten über die HCG-Periode hinweg aus und erhielten deren Durchschnitte. Die Primogonyl^{R}-Periode war von Versuch zu Versuch von unterschiedlicher Dauer. Wir erhielten dadurch Rubriken mit den Durchschnittswerten aller vier Größen, in fünfminütigen Abständen über die ganze Einwirkungszeit des Primogonyl^{R}. Die Werte der Spontanaktivitätsphase, die sogenannten Leerwerte, setzten wir anschließend gleich 100 % (vgl. WINTER und UTER (66) und bezogen die anderen Werte darauf. Somit hatten wir die Änderungen der verschiedenen Parameter in Prozentangaben. Den Wehentätigkeitsindex nach WICINSKI's Formel auszurechnen, war lediglich eine rein rechnerische Angelegenheit.

Nunmehr stellten wir die Versuchsergebnisse nach Konzentrationsgruppen zusammen und ermittelten wiederum die Durchschnittswerte der Versuche mit gleicher Konzentration. So hatten wir Tabellen mit guter Vergleichsmöglichkeit (s. Tab. 2 bis 6).

Tab. 2:

VERÄNDERUNGEN DES BASALTONUS IN %

		Spontan	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	35 Min.	40 Min.	45 Min.	50 Min.
100	HCG	100 %	+ 10,5	+ 8,3	+ 3,8	- 5,2	- 31,0	- 29,8	- 34,4			
200	HCG	100 %	+ 14,3	+ 26,4	+ 20,9	+ 9,3	+ 27,2	+ 35,5	+ 21,4	+ 10,9		
500	HCG	100 %	+ 1,9	+ 50,8	+ 32,8	+ 2,8	+ 14,0	- 13,6	- 23,4	- 32,1		
1000	HCG	100 %	+ 63,3	+104,3	+ 35,2	+ 11,7	- 0,8	- 5,0				
8000	HCG	100 %	+ 23,6	+ 25,2	+ 18,1	+ 9,6	+ 16,6	- 1,1	- 10,3	- 21,6	- 27,8	- 41,4
16000	HCG	100 %	+ 20,3	+ 42,5	+ 36,6	+ 33,9	+ 16,1	+ 6,1	+ 1,1	- 8,4	- 14,5	- 14,8
24000	HCG	100 %	+ 26,2	+ 42,2	+ 31,9	+ 11,6						
500	R-HCG	100 %	+ 1,9	+ 27,8	+ 41,8	+ 40,3	+ 25,0					
1000	R-HCG	100 %	- 10,7	+ 1,8	- 40,8	- 49,7	- 49,7					
4000	R-HCG	100 %	- 13,9	- 4,4	- 24,6	- 20,6	- 49,5	- 67,3				
6000	R-HCG	100 %	- 2,5	+ 20,5	+ 76,1							
8000	R-HCG	100 %	+ 29,4	+ 30,5	+ 74,1	+ 73,4						
11000	R-HCG	100 %	0	+ 4,4	+ 9,7							
16000	R-HCG	100 %	+ 3,7	+ 16,5	+ 14,9	+ 12,0	- 12,7	- 13,1				
200	Dextrin	100 %	+ 1,1	+ 2,7	- 2,8	- 4,2	- 5,0					
500	Dextrin	100 %	- 7,5	- 7,5	- 8,6	- 8,5	- 13,9	- 13,1	- 13,3			
1000	Dextrin	100 %	+ 4,7	+ 5,6	+ 61,5	+ 63,7	+ 25,0	- 37,2	+ 14,6			
16000	Dextrin	100 %	+ 72,8	+ 82,4	+ 28,7							
24000	Dextrin	100 %	+ 39,3	+ 48,4	+ 35,2	+ 27,9	+ 27,2					
	NaCl	100 %	- 12,8	- 14,6	- 41,5	- 43,1						
	Tyrode	100 %	+ 17,4	+ 26,7	+ 43,0	+ 33,4						

Tab. 3:

VERÄNDERUNGEN DER AMPLITUDE IN %

		Spontan	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	35 Min.	40 Min.	45 Min.	50 Min.
100	HCG	100 %	+ 16,5	- 25,7	+ 23,0	+ 21,3	- 16,9	+ 25,5	+ 210,2			
200	HCG	100 %	+ 25,7	+ 35,8	+ 7,9	+ 30,3	+ 0,7	- 15,2	- 9,1	- 34,9		
500	HCG	100 %	- 12,9	- 20,1	- 24,6	+ 1,3	- 1,0	+ 4,1	+ 0,1	- 45,1		
1000	HCG	100 %	+ 90,6	+ 21,5	+179,5	+ 297,4	+ 321,1	+327,8				
8000	HCG	100 %	- 1,1	+ 37,0	+ 29,5	+ 29,8	+ 65,4	+ 37,2	+ 45,0	+ 59,8	+ 46,4	- 22,8
16000	HCG	100 %	+ 51,1	+ 7,9	- 2,3	+ 4,5	- 25,9	- 6,0	- 23,4	+ 3,1	- 23,5	
24000	HCG	100 %	+112,5	+ 78,2	+ 71,9	+ 60,9						
500	R-HCG	100 %	- 19,9	+ 10,9	+ 98,4	+ 146,9	+ 511,2					
1000	R-HCG	100 %	- 18,4	- 7,4	+141,0	+ 53,2	- 17,6					
4000	R-HCG	100 %	+ 6,8	+114,9	+162,4	+ 209,0	+ 88,5	+ 74,0				
6000	R-HCG	100 %	- 51,0	- 32,9	- 54,4							
8000	R-HCG	100 %	- 22,9	+ 23,3	+ 47,9	+1216,0						
11000	R-HCG	100 %	- 74,9	- 28,5	- 0,1							
16000	R-HCG	100 %	+ 53,6	+ 36,2	- 4,6	- 16,2	+ 128,8	+287,7				
200	Dextrin	100 %	- 41,8	- 63,7	- 43,3	- 17,7	+ 46,1					
500	Dextrin	100 %	- 67,8	- 39,8	- 35,8	- 33,1	+ 81,3	+114,7	+ 5,8			
1000	Dextrin	100 %	+ 34,6	+470,1	- 7,5	+ 814,0	+1383,2	+699,1	+1184,1			
16000	Dextrin	100 %	- 9,9	- 92,8	- 83,2							
24000	Dextrin	100 %	+ 21,5	- 30,9	- 24,2	- 32,6	+ 15,9					
	NaCl	100 %	- 10,8	+ 32,7	+100,4	- 5,2						
	Tyrode	100 %	+ 5,6	- 63,5	- 58,3	- 74,7						

Tab. 4:

VERÄNDERUNGEN DER FREQUENZ IN %

		Spontan	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	35 Min.	40 Min.	45 Min.	50 Min.
100	HCG	100 %	- 26,4	- 4,1	- 22,9	- 77,5	- 22,1	+ 18,7	- 62,5			
200	HCG	100 %	+ 4,1	+ 5,1	+ 14,6	- 3,3	- 16,2	0	- 9,1	- 9,1		
500	HCG	100 %	+ 20,0	0	- 20,0	+ 22,5	+ 35,0	+ 20,0	0	- 25,0		
1000	HCG	100 %	- 33,3	- 37,5	- 29,3	- 62,5	- 62,5	- 25,0				
8000	HCG	100 %	- 0,6	- 8,1	- 3,1	- 2,6	+ 20,7	+ 22,9	- 1,4	- 9,7	- 28,1	- 25,0
16000	HCG	100 %	+ 0,9	- 11,3	- 14,4	- 11,5	+ 19,7	- 8,3	- 5,5	- 16,7	- 16,7	
24000	HCG	100 %	- 11,5	- 6,8	- 11,2	- 13,4						
500	R-HCG	100 %	+ 8,0	+128,6	+ 36,6	+ 42,8	- 14,3					
1000	R-HCG	100 %	+ 0,9	+ 0,9	- 37,5	- 37,5	0					
4000	R-HCG	100 %	- 12,5	- 31,2	- 25,0	- 37,5	- 12,5	- 25,0				
6000	R-HCG	100 %	0	+ 20,0	+ 80,0							
8000	R-HCG	100 %	- 27,4	+ 13,6	+ 36,6	- 11,1						
11000	R-HCG	100 %	- 14,3	- 14,3	- 14,3							
16000	R-HCG	100 %	- 4,4	- 6,2	+ 22,1	+ 32,3	- 23,3	- 21,6				
200	Dextrin	100 %	+ 11,9	+ 13,3	+ 11,1	- 11,1	- 22,3					
500	Dextrin	100 %	+ 40,0	+ 20,0	+ 20,0	- 20,0	- 40,0	- 80,0	- 40,0			
1000	Dextrin	100 %	- 50,0	- 50,0	+100,0	- 62,5	- 62,5	- 50,0	- 62,5			
16000	Dextrin	100 %	- 11,2	+ 11,1	+ 33,3							
24000	Dextrin	100 %	+ 25,0	0	+ 35,0	+ 17,5	- 20,0					
	NaCl	100 %	+ 40,0	+ 15,0	+ 50,0	+ 50,0						
	Tyrode	100 %	0	+ 20,0	+ 30,0	+ 80,0						

Tab. 5:

VERÄNDERUNGEN DER WEHENDAUER IN %

		Spontan	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	35 Min.	40 Min.	45 Min.	50 Min.
100	HCG	100 %	+ 17,2	+ 6,5	+ 25,1	+ 23,7	+ 42,6	+ 47,7	+240,9			
200	HCG	100 %	- 12,8	- 10,4	- 15,4	+ 7,4	+ 17,5	+ 11,1	+ 27,8	+ 22,2		
500	HCG	100 %	- 15,7	+ 15,0	+ 2,1	- 24,4	- 26,3	- 18,2	- 3,9	+ 38,5		
1000	HCG	100 %	+ 80,0	+ 30,7	+155,2	+212,5	+183,3	+200,0				
8000	HCG	100 %	- 4,5	+ 2,9	- 4,3	- 0,5	+ 11,9	- 2,3	+ 3,2	+ 26,6	+ 46,2	+ 84,2
16000	HCG	100 %	+ 9,5	- 2,7	+ 77,3	+ 97,4	- 10,8	- 2,2	+ 36,3	- 15,2	+ 15,1	
24000	HCG	100 %	+ 15,7	+ 33,7	+ 60,4	+ 48,2						
500	R-HCG	100 %	- 0,9	- 42,9	- 8,7	- 10,8	+ 14,3					
1000	R-HCG	100 %	+ 12,4	0	+ 45,8	+ 20,8	+ 4,2					
4000	R-HCG	100 %	+ 0,2	+ 39,8	+ 45,3	+ 61,7	+ 7,7	+ 23,1				
6000	R-HCG	100 %	- 7,5	- 5,0	- 42,5							
8000	R-HCG	100 %	+ 24,1	+382,8	+227,7	+ 34,8						
11000	R-HCG	100 %	+ 6,7	+ 13,3	+ 23,3							
16000	R-HCG	100 %	+ 6,7	+ 0,4	+ 7,6	- 5,5	+ 10,6	+ 47,5				
200	Dextrin	100 %	- 9,0	- 2,7	0	+ 4,5	+ 50,0					
500	Dextrin	100 %	- 35,9	- 18,0	- 28,2	+ 12,8	+ 92,3	+207,7	+112,8			
1000	Dextrin	100 %	+ 60,7	+103,6	- 50,0	+132,1	+185,7	+ 89,3	+ 96,4			
16000	Dextrin	100 %	- 10,4	- 31,1	- 37,9							
24000	Dextrin	100 %	- 38,1	- 16,5	- 28,6	- 24,4	- 2,4					
	NaCl	100 %	- 25,1	- 7,7	- 34,1	- 27,1						
	Tyrode	100 %	- 10,9	- 22,4	- 28,0	- 35,1						

Tab. 6: VERÄNDERUNGEN DES WEHENINDEX IN %

		Spontan	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	35 Min.	40 Min.	45 Min.	50 Min.
100	HCG	100 %	+ 77,3	- 68,3	- 45,9	- 37,8	- 60,7	+ 51,4	- 6,8			
200	HCG	100 %	+ 8,5	+ 63,1	+ 9,1	+ 28,0	+ 451,7	+ 14,2	+ 56,7	+ 29,1		
500	HCG	100 %	+278,9	+200,0	+151,4	+ 424,5	+ 371,1	+ 483,8	+ 49,2	+ 18,7		
1000	HCG	100 %	+152,1	- 28,5	+262,4	+1360,1	+2214,5	+2022,1				
8000	HCG	100 %	- 33,1	- 96,8	- 14,9	+ 9,5	+ 96,2	+ 37,1	- 12,6	+ 9,8	- 0,3	+138,1
16000	HCG	100 %	+ 18,4	- 21,7	+ 44,7	+ 87,0	+ 260,5	- 15,4	- 6,0	- 14,1	+ 14,3	
24000	HCG	100 %	+ 2,1	0	+ 3,5	+ 51,7						
500	R-HCG	100 %	- 30,0	- 39,1	- 18,1	- 5,1	+ 192,2					
1000	R-HCG	100 %	- 4,4	- 13,5	+223,6	+ 92,4	+ 43,4					
4000	R-HCG	100 %	+ 71,4	+141,8	+315,1	+ 450,7	+ 165,6	+ 213,9				
6000	R-HCG	100 %	- 50,0	- 59,6	- 89,1							
8000	R-HCG	100 %	+ 64,7	- 29,8	- 50,9	+ 104,3						
11000	R-HCG	100 %	0	- 72,7	- 33,5							
16000	R-HCG	100 %	+ 18,5	- 29,6	+ 2,2	- 7,4	+ 543,5	+ 587,5				
200	Dextrin	100 %	- 42,3	- 48,2	+ 1,6	+ 32,7	+ 209,7					
500	Dextrin	100 %	- 63,8	- 25,8	- 26,7	- 20,3	+ 282,0	+ 129,7	+138,3			
1000	Dextrin	100 %	- 75,9	+ 21,7	- 57,7	+ 252,9	- 86,2	- 47,6	+ 15,9			
16000	Dextrin	100 %	- 55,5	- 96,9	- 88,4							
24000	Dextrin	100 %	- 10,2	+ 7,4	- 31,6	- 50,8	- 36,4					
	NaCl	100 %	- 16,1	+ 37,8	+257,3	+ 99,1						
	Tyrode	100 %	+ 34,5	- 71,1	- 59,8	- 69,7						

Die beiden charakteristischsten Größen Basaltonus und Kontraktionsamplitude stellten wir zusätzlich noch graphisch dar (s. Abb. 2 bis 7)

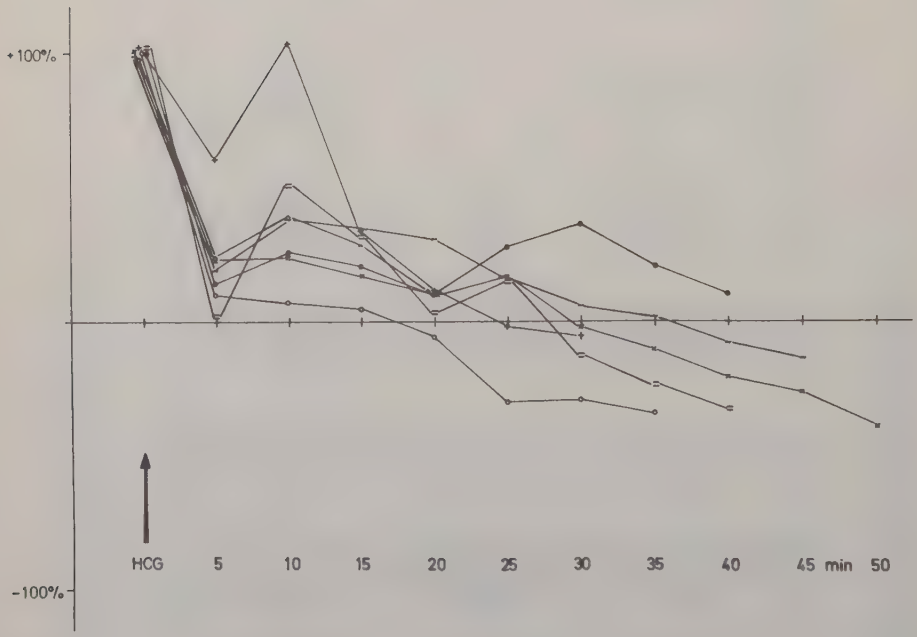

Abb. 2: Basaltonusveränderungen unter Primogonyl^{R}

- o - 100 I.E./l Primogonyl^{R}
- ● - 200 I.E./l Primogonyl^{R}
- = - 500 I.E./l Primogonyl^{R}
- + - 1000 I.E./l Primogonyl^{R}
- × - 8000 I.E./l Primogonyl^{R}
- ~ - 16000 I.E./l Primogonyl^{R}
- ^ - 24000 I.E./l Primogonyl^{R}

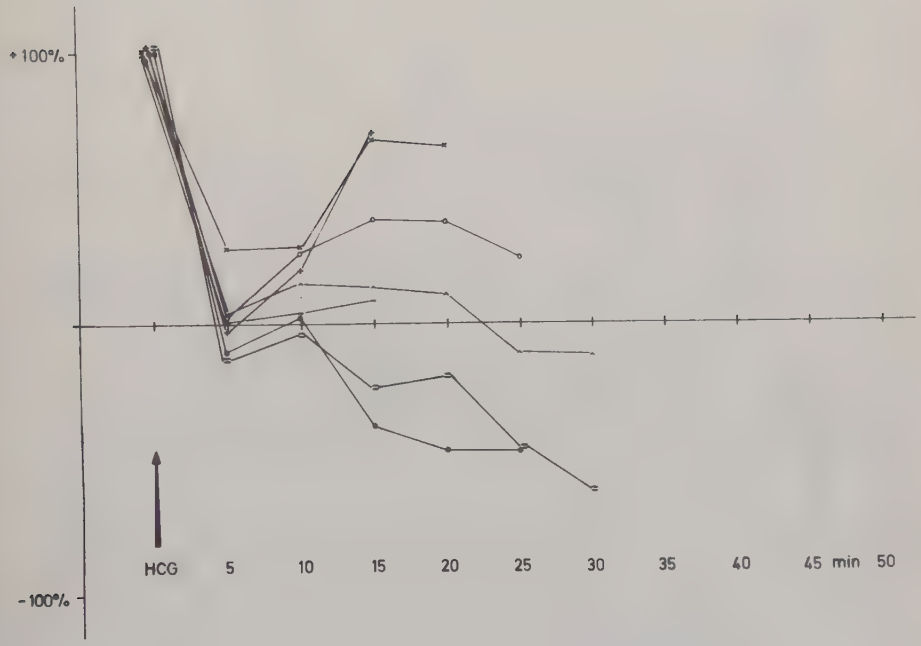

Abb. 3: Basaltonusveränderungen unter dextrinfreiem HCG

o - 500 I.E./l dextrinfreies HCG
● - 1000 I.E./l dextrinfreies HCG
= - 4000 I.E./l dextrinfreies HCG
+ - 6000 I.E./l dextrinfreies HCG
× - 8000 I.E./l dextrinfreies HCG
~ - 11000 I.E./l dextrinfreies HCG
^ - 16000 I.E./l dextrinfreies HCG

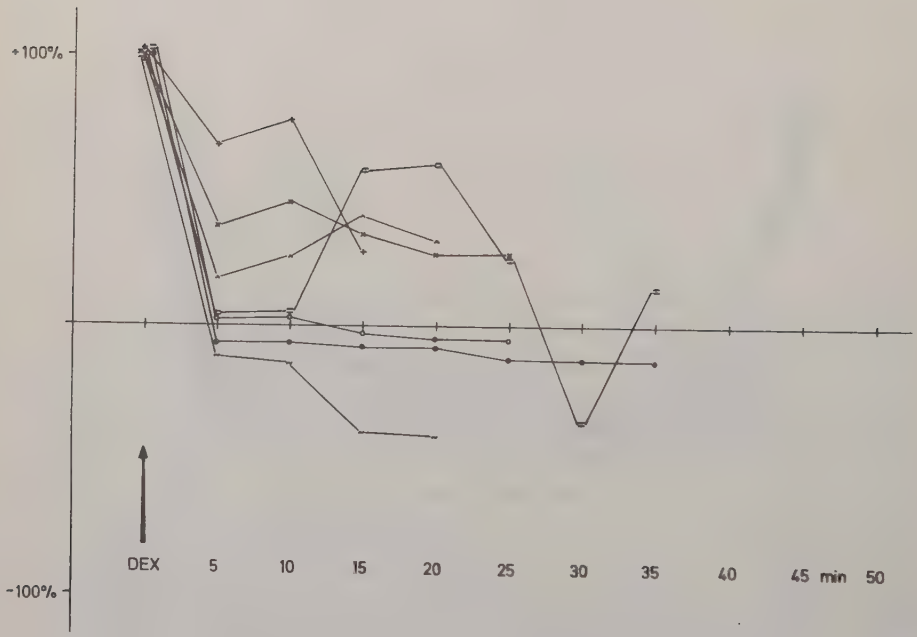

Abb. 4: Basaltonusveränderungen unter Dextrin, in den HCG-Konzentrationen äquivalenten Mengenverhältnissen

- ○ - Dextrin 200 I.E./l
- ● - Dextrin 500 I.E./l
- ⊜ - Dextrin 1000 I.E./l
- ✚ - Dextrin 16000 I.E./l
- ✖ - Dextrin 24000 I.E./l
- ~ - NaCl
- ^ - Tyrode

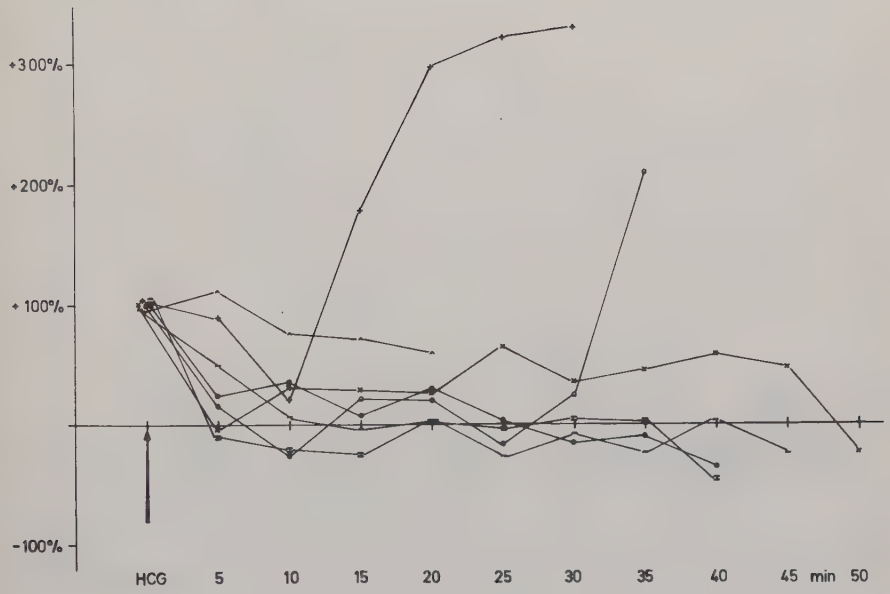

Abb. 5: Kontraktionsamplituden-Veränderungen unter Primogonyl^{R}

o - 100 I.E./l Primogonyl^{R}
● - 200 I.E./l Primogonyl^{R}
= - 500 I.E./l Primogonyl^{R}
+ - 1000 I.E./l Primogonyl^{R}
× - 8000 I.E./l Primogonyl^{R}
~ - 16000 I.E./l Primogonyl^{R}
^ - 24000 I.E./l Primogonyl^{R}

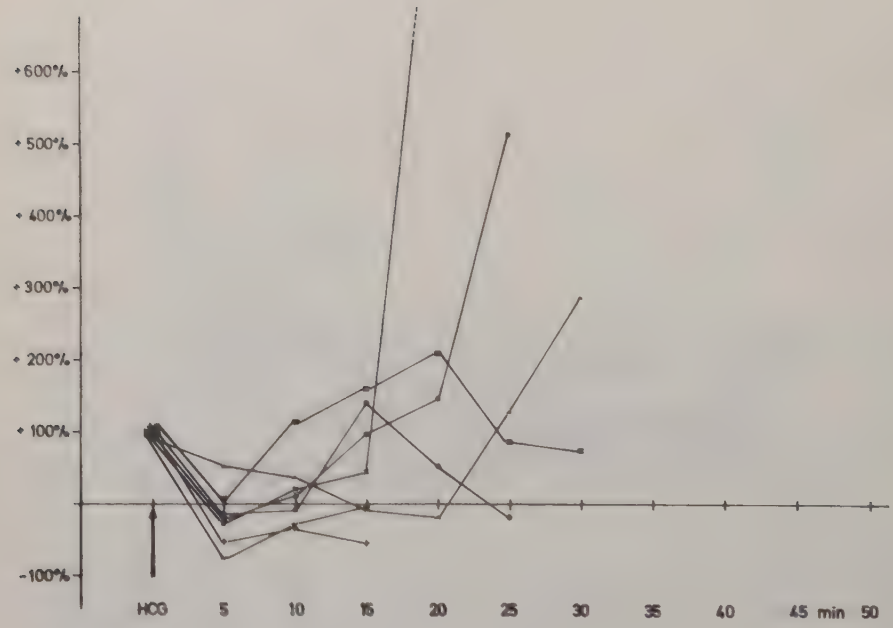

Abb. 6: Kontraktionsamplituden-Veränderungen unter dextrinfreiem HCG

o - 500 I.E./l dextrinfreies HCG
● - 1000 I.E./l dextrinfreies HCG
= - 4000 I.E./l dextrinfreies HCG
+ - 6000 I.E./l dextrinfreies HCG
× - 8000 I.E./l dextrinfreies HCG
~ - 11000 I.E./l dextrinfreies HCG
^ - 16000 I.E./l dextrinfreies HCG

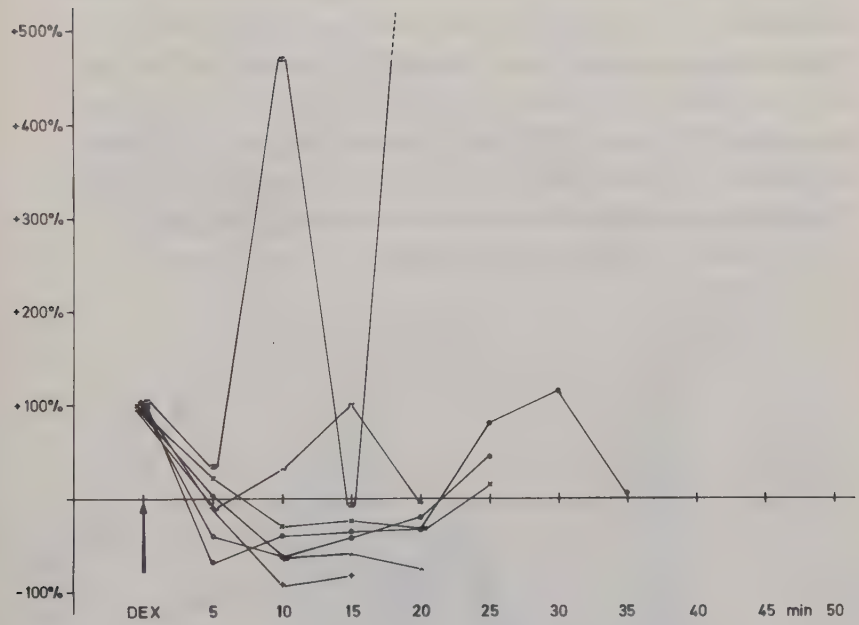

Abb. 7: Kontraktionsamplituden-Veränderungen unter Dextrin, in den HCG-Konzentrationen äquivalenten Mengenverhältnissen

o - Dextrin 200 I.E./l
● - Dextrin 500 I.E./l
= - Dextrin 1000 I.E./l
+ - Dextrin 16000 I.E./l
× - Dextrin 24000 I.E./l
~ - NaCl
^ - Tyrode

Unter dem HCG-Handelspräparat Primogonyl^{R} war ab 200 bis 500 I.E./l Tyrode ein Ansprechen der Präparate zu erkennen. Dabei ließ sich feststellen, daß auch bei rechnerischer Auswertung der Basaltonus, die Kontraktionsamplitude, die Kontraktionsdauer und der Kontraktions- oder Wehentätigkeitsindex zunimmt. Die Kontraktionsfrequenz dagegen wird in fast allen Fällen geringer. Insgesamt trat also unter Primogonyl^{R} eine eindeutige Aktivitätssteigerung der Muskelpräparate, eine positive "SR", auf; der Effekt der Konzentration von 1000 I.E./l Tyrode war am größten und eindeutigsten. Lediglich beim Basaltonus war mit steigender Konzentration ein stetes Ansteigen des Wertes zu verfolgen, nicht jedoch bei den anderen Größen. Diese zeigten auch über 1000 I.E./l keine Zunahme mehr.

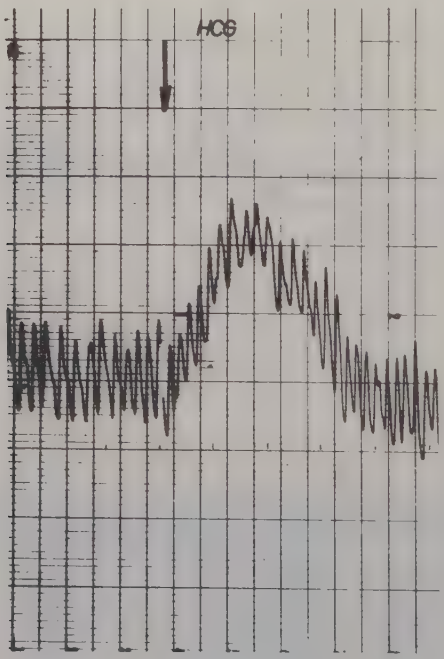

Abb. 8: Versuch 44

Pat. M.L., 46 Jh.
500 I.E./l Primogonyl^{R}

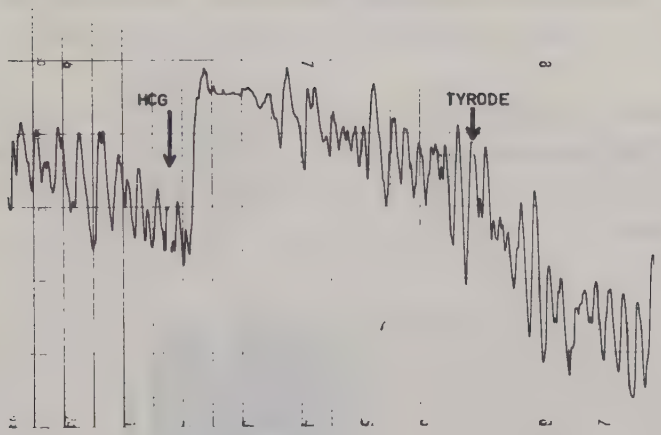

Abb. 9: Versuch 28
Pat. C.K., 41 Jh.
16000 I.E./l Primogonyl^{R}

2. Testlösung dextrinfreies HCG:

Um die musculotrope Wirksamkeit der einzelnen Komponenten gegeneinander abwiegen zu können, stellten wir Versuche mit dextrinfreiem HCG an. Siebzehn Versuche ergaben in elf Fällen einen Basaltonusanstieg, davon in drei Fällen eine Dauerkontraktion. In zwei Fällen änderte sich der Basaltonus nicht und in vier Fällen nahm er leicht ab. Die Kontraktionsamplitude nahm in zehn Fällen deutlich zu, veränderte sich in zwei Fällen nicht und nahm bei einem Versuch ab.

Die rechnerische Auswertung erbrachte einen Schwellenwert von 1000 bis 4000 I.E./l Tyrode.

Auch in dieser Versuchsreihe wurde vorwiegend eine Zunahme der Kontraktionsamplitude, des Basaltonus, der Kontraktionsdauer und des Wehentätigkeitsindex

beobachtet, während die Kontraktionsfrequenz leicht abnahm. Insgesamt trat, ebenso wie beim Primogonyl^{R}, eine eindeutige Aktivitätssteigerung (positive "SR") mit dem deutlichsten Ansprechen in den Konzentrationen von 4000 bis 8000 I.E./l Tyrode auf. Bei 8000 I.E./l traten dreimal Dauerkontraktionen auf.

Im Gegensatz zu dextrinfreiem HCG sahen wir bei Primogonyl^{R} meist eine kurzfristige Amplitudenverringerung, die später oft unter Absinken des Basaltonus so stark zunahm, daß die Registrierfähigkeit der Apparatur in einzelnen Fällen gar nicht ausreichte.

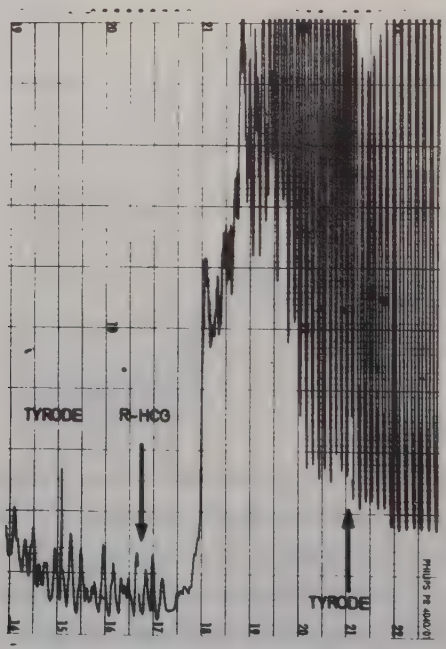

Abb. 10: Versuch 80

Pat. G.D., 35 Jh.
8000 I.E./l dextrinfreies HCG

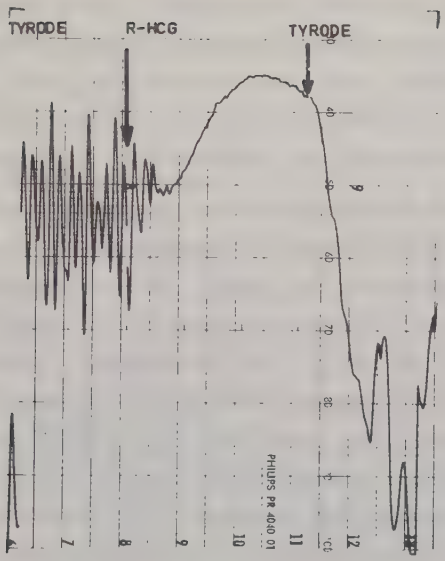

Abb. 11: Versuch 71
Pat. L.L., 41 Jh.
8000 I.E./l dextrinfreies HCG

3. Testlösung reines Dextrin:

Eine weitere Versuchsserie beschäftigte sich mit der Frage der eventuellen Wirkung von Dextrin. Wir brachten in sieben Versuchen unsere Muskelpräparate in Beziehung zu den, den Primogonyl^{R}-Versuchen entsprechenden Dextrinkonzentrationen.

Wir wußten aus Herstellerangaben, daß in 1000 I.E. Primogonyl^{R}-HCG 1,19 mg Dextrin enthalten ist.

Unterschiede zum HCG waren auf den ersten Blick gar nicht oder kaum zu erken-

nen. So erhielten wir bei höherer Dosierung ebenso eine Basaltonuserhöhung. Diese war jedoch charakterisiert durch eine sehr spät einsetzende Amplitudenerhöhung geringfügigen Ausmaßes. Der Basaltonus sank nach einer gewissen Zeit weit unter den Anfangswert, was in unseren HCG-Versuchen nur selten der Fall war. Die Kontraktionsdauer nahm geringfügig zu, ebenso die Kontraktionsfrequenz.

Bei der quantitativen Auswertung erhielten wir dieselben Ergebnisse. Dabei trat ein uncharakteristisches Verhalten des Wehentätigkeitsindex zutage. Auffallend war, daß keine Koordination zu irgendwelchen Konzentrationen bestand. So hatte der Basaltonus beispielsweise seinen höchsten Wert bei 16000 I.E./l, die Kontraktionsfrequenz bei 24000 I.E./l, die Kontraktionsdauer aber bei 1000 I.E./l. Ebenso fiel auf, daß dem Dextrin die dem HCG eigene Fähigkeit zur Regularisierung der Aktivität völlig fehlte. Nach Umschaltung auf Dextrin liefen die Kontraktionen unkoordiniert und ohne jeden Rhythmus weiter, wie sie schon während der Spontanaktivität begonnen hatten. Eine potenzierende Wirkung von HCG und Dextrin kann aus den vorliegenden Versuchen nicht geschlossen werden.

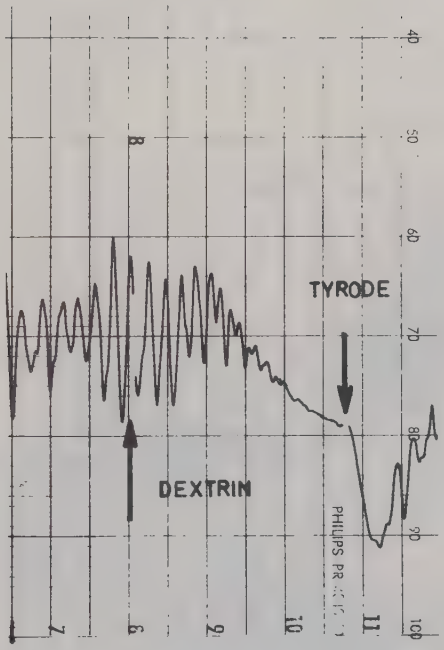

Abb. 12: Versuch 60

Pat. M.M., 48 Jh.
Dextrin ≙ 200 I.E./l HCG

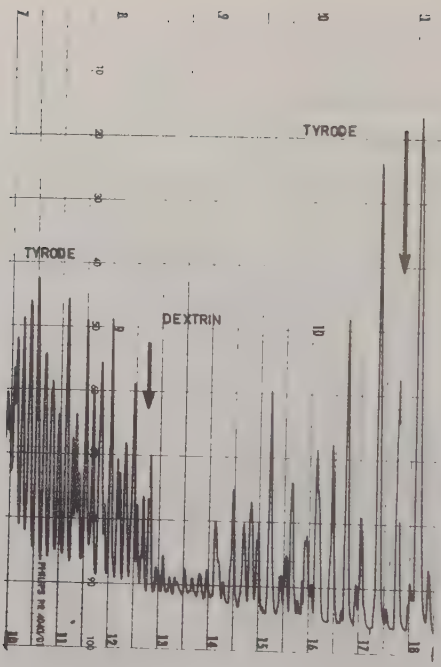

Abb. 13: Versuch 61
Pat. E.P., 38 Jh.
Dextrin ≙ 200 I.E./l HCG

4. Testlösung 0,9 %ige NaCl:

Unsere vierte Versuchsserie untersuchte die Wirkung der zur Lösung der HCG-Trockenampullen verwandten 0,9 %igen NaCl-Lösung. Wir stellten unsere Testlösungen wieder mit den den entsprechenden HCG-Konzentrationen äquivalenten NaCl-Mengen her. Es kamen diesmal nur zwei Versuche mit einer 24000 I.E. HCG/l entsprechenden NaCl-Menge zur Auswertung.

Es erfolgte keine Reaktion. Kontraktionsamplitude, Kontraktionsfrequenz und We-

hentätigkeitsindex zeigten eine leichte Zunahme, Basaltonus und Kontraktionsdauer eine Abnahme, die im Bereich des Zufälligen liegt. Im großen ganzen änderte sich am Bilde der Spontanaktivität nichts; das zeigt auch die quantitative Auswertung der Diagramme.

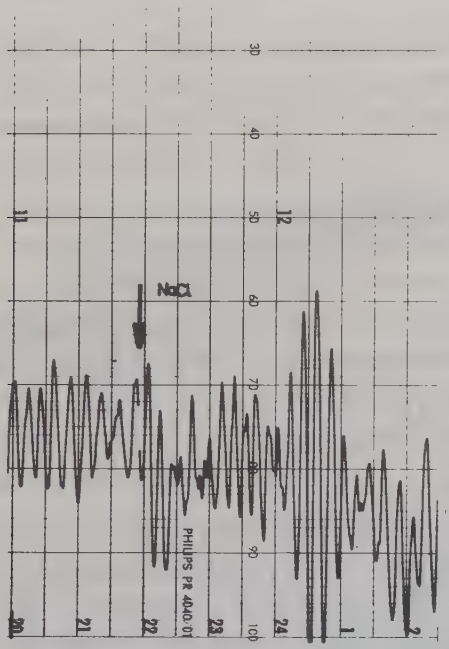

Abb. 14: Versuch 51
Pat. J.H., 45 Jh.
0,9 %ige NaCl-Lösung

5. Testlösung reine Tyrodelösung

Unsere letzte Versuchsserie wurde durchgeführt, indem wir nach ausreichender Spontanaktivität auf ein anderes Reservoir mit Tyrodelösung derselben Zusammensetzung, Temperatur und Oxygenierung umschalteten. Bei den zwei durchgeführten Versuchen konnten wir keine Veränderung der Spontanaktivität feststellen, weder qualitativ noch quantitativ.

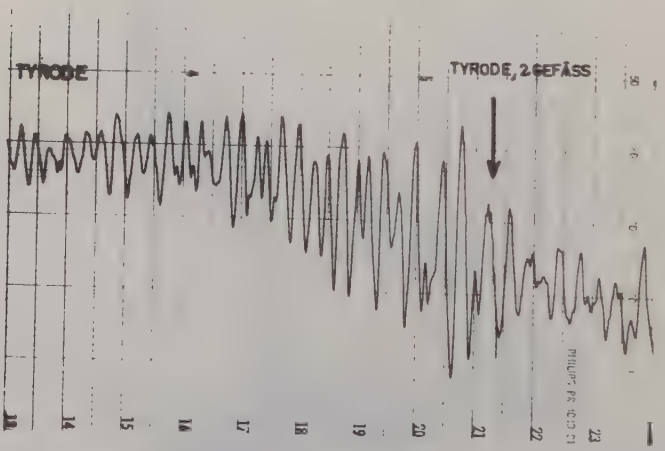

Abb. 15: Versuch 52
Pat. J.H., 45 Jh.
reine Tyrodelösung

Die bei der qualitativen Analyse erhaltenen Befunde konnten nach der quantitativen Auswertung weitgehend bestätigt werden. Demnach kommt es bei der Einwirkung von HCG als Primogonyl^{R} innerhalb von 5 bis 10 Minuten zu starkem Basaltonusanstieg, der nach etwa 15 Minuten wieder abfällt, um meist den Ausgangstonus wieder zu erreichen (s. Abb. 2). Bei dextrinfreiem HCG sind die Maximalwerte erst nach 15 Minuten erreicht und bleiben zum Teil auch länger erhöht (s.

Abb. 3). Die Kontraktionsamplitude vergrößert sich annähernd parallel dazu, um eine maximale Höhe zu behalten (s. Abb. 5 und 6). Häufig hat der Basaltonusanstieg auch eine Frequenzerhöhung zur Folge, die jedoch mit Absinken der Grundspannung wieder abfällt und den Ausgangswert unterschreitet. Die Kontraktionsdauer zeigte meist keine typischen Veränderungen, während der Wehentätigkeitsindex bei beiden HCG-Präparaten zunimmt und einen Maximalwert nach 20 bis 30 Minuten erreicht.

Die Dextrinversuche waren durchweg durch eine mäßige Ruhetonuserhöhung 10 bis 15 Minuten nach dem Umschalten gekennzeichnet, während deren Abfall der Anstieg der Kontraktionsamplitude nicht oder nicht sehr ausgeprägt erfolgte. Hier wurde ein Abfall des Kontraktionsindex beobachtet.

Bei stichprobenhaft durchgeführten pH-Messungen ließ sich sowohl durch Zugabe von HCG als auch von Dextrin in die Nährlösung eine Abnahme der leicht alkalischen Reaktion der Tyrodelösung um maximal 0,5 nachweisen. Somit lag also der pH-Wert bei allen Versuchen zwischen 7 und 8. Diese geringfügigen Verschiebungen lassen kaum signifikante Veränderungen der Spontanaktivität erwarten, worauf schon COREY und Mitarbeiter (11) sowie EVANS und UNDERHILL (23) aufgrund entsprechender Versuche an isolierten menschlichen Uterusmuskelstreifen hingewiesen haben.

Zur Frage, ob die hormonelle Ausgangssituation des Muskels einen Einfluß auf das Ergebnis hat, läßt sich kein Zusammenhang aufstellen. Jedenfalls ließ sich sowohl hinsichtlich der Spontanaktivität als auch der Reaktion auf das HCG kein typisches Merkmal feststellen. COREY und Mitarbeiter waren 1959 bei der Beobachtung der Spontanaktivität zu ähnlichen Ergebnissen gekommen (10).

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Das HCG ist als übergeordnetes glandotropes Hormon bekannt. Man weiß, daß es, neben einer ICSH/LH-Aktivität, die die Luteinisierung steuert (60), noch eine schwache FSH-Aktivität aufweist (21). Eine direkte musculotrope Wirkung ist nicht zu erwarten.

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen über die musculotrope Wirkung verschiedener HCG-Präparationen publiziert. FELLNER (24) erhielt mit Alkohol-Äther-Extrakten der Placenta kräftige Kontraktionen am isolierten Meerschweinchenuterus; STAMM und Mitarbeiter (20, 55) beobachteten mit Choriongonadotropin gerade den gegenteiligen Effekt am isolierten Rattenuterus, nämlich eine Verkleinerung der Kontraktionsamplitude und der Kontraktionsfrequenz der Spontanaktivität, während beim graviden Rattenuterus Kontraktionsfrequenz, -amplitude und Basaltonus sich in etwa progressiv verhielten.

Bei Untersuchungen an nichtschwangeren Uterusstreifen mit HCG-Lösung besteht der Vorteil, daß der Uterus nicht schon unter HCG-Einfluß steht. WAGNER (62) stellte fest, daß HCG keine funktionsfördernde, ein unbekannter Lösungsvermittler dagegen, eine relaxierende Wirkung hat. Er glaubt, daß Progesteron für die Wirkung des Choriongonadotropins nicht unwichtig erscheine, da bei kastrierten Tieren keine Wirkung nachzuweisen war.

BROWN und BRADBURY (7) erkannten dem HCG lediglich die Fähigkeit zu, das längere Funktionieren des corpus luteum zu bewirken.

Unsere Versuchskonzentrationen wurden so gewählt, daß sie in etwa den nach unseren heutigen Kenntnissen in der Schwangerschaft vorherrschenden Größen entsprachen.

Bei diesen Versuchen ließ sich keine Beziehung zwischen der Cyclusphase, der Spontanaktivität und der Reaktion auf die verschiedenen Testlösungen aufstellen. Auch COREY und Mitarbeiter (10) waren schon zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, als sie die Spontanaktivität des menschlichen Uterusmuskels unter Berücksich-

tigung der hormonellen Ausgangssituation, des Alters und verschiedener sedierender und betäubender Medikamente 1959 untersuchten. Aus weiteren Untersuchungen von Mc GAUGHEY und Mitarbeitern (49) ist bekannt, daß die Cyclusphase auf die Spontanaktivität keinen Einfluß hat, jedoch muß dies nicht unbedingt auch für das Verhalten gegenüber den verschiedenen zu untersuchenden Stoffen gelten.

Besonders typische Größen, wie die Kontraktionsamplitude und der Basaltonus führten durch ihre Zunahme zur positiven Beurteilung der Aktivitätsänderung. So kam es bei 500 bis 16000 I.E./l Primogonyl^{R} fast regelmäßig zur Aktivitätssteigerung. Bei hohen HCG-Konzentrationen (24000 I.E./l) waren die Ergebnisse nicht mehr charakteristisch. Ein eindeutiges Ergebnis ist ferner die Koordinierung und Rhythmisierung der Spontanaktivität der Muskelstreifen durch Primogonyl^{R} und dextrinfreies HCG. Das dextrinfreie HCG brachte nur eine unwesentliche Änderung der Frequenz der Kontraktionen und der Kontraktionsdauer. Typisch bei beiden ist jedoch die Basaltonussteigerung, besonders zu Anfang nach der Umschaltung. HCG ist also im in-vitro-Versuch in der Lage, die Aktivität eines Uterusmuskelstreifens in Form einer anfänglichen Erhöhung des Basaltonus mit nachfolgender Vergrößerung der Kontraktionsamplitude in Konzentrationen zwischen 200 und 16000 (24000) I.E./l zu steigern.

Unsere Bemühungen gingen dahin, daß wir die fortlaufenden Veränderungen der Aktivität der Muskelstreifen in einem gemeinsamen Wert zu erfassen versuchten. Wir gingen dabei von der funktionellen Deutung der Tätigkeit des Uterusmuskels aus. Demnach wird die Kontraktionsfolge als wirksam angesehen, wenn bei hoher Kontraktionsfrequenz oder Kontraktionsdauer eine große Kontraktionsamplitude auftritt und der Muskel zwischen den Kontraktionen zu niederem Basaltonus zurückkehrt. Daher führten wir auch die Berechnung der Kontraktionsindices in Anlehnung an die Arbeiten von WICINSKI (65, 66) durch. Es handelt sich dabei primär um einen willkürlichen Wert, der von WICINSKI bei Messungen an Kreißenden mit dem Tokographen verwandt wurde und bezieht sich ursprünglich nicht auf den in-vitro-Versuch. Er stellt lediglich eine Funktion der übrigen Parameter dar und ist somit nicht unbedingt aussagekräftig. Er fällt mit der Erhöhung des

Basaltonus mehr oder weniger stark initial ab, um mit Absinken der Basalspannung und Vergrößerung der Kontraktionsamplitude steil anzusteigen.

Beim Primogonyl^{R} läßt sich die Abhängigkeit des Kontraktionsindex vom Basaltonus feststellen. So nimmt er bei zunehmendem Basaltonus ebenfalls zu, während er bei abnehmender Kontraktionsamplitude uncharakteristisch bleibt. Bei dextrinfreiem HCG ist die Abhängigkeit von der Kontraktionsamplitude stärker. Eine Amplitudenzunahme bedingt ebenso eine Indexzunahme, eine Basaltonuszunahme verändert ihn jedoch kaum.

Beim Dextrin schließlich ist ebenfalls die Kontraktionsamplitude ausschlaggebend. Eine Abnahme bedingt auch eine Indexsenkung, während eine Basaltonuszunahme keine nennenswerte Indexveränderung bringt.

Auch beim Dextrin trat durchweg eine Ruhetonuserhöhung auf. Während deren Abfall blieb aber der Anstieg der Kontraktionsamplitude aus oder war nicht sehr ausgeprägt.

Bemerkenswert ist, daß bei unseren Versuchen mit Dextrin ebenfalls eine Basaltonuserhöhung auftrat, ein Amplitudenanstieg aber ausblieb. Eine pH-Änderung ist für dieses Phänomen nicht verantwortlich, denn der pH-Wert lag bei unseren Versuchen nach eigenen Messungen durchweg zwischen 7 und 8. Außerdem ist durch Untersuchungen von EVANS und UNDERHILL (23) sowie von COREY und Mitarbeitern (11) bekannt, daß diese geringen Veränderungen keinen Einfluß auf die Muskelaktivität haben.

Ebensowenig dürfen Temperaturveränderungen für diese Erscheinung verantwortlich gemacht werden. Die Temperaturen waren während unserer Versuche so gut wie konstant und zusätzlich hatten COREY und Mitarbeiter (11) sowie AHLGREN und KULLANDER (1) schon nachgewiesen, daß geringfügige Temperaturverschiebungen keine Aktivitätsänderungen zur Folge haben.

Ferner ist bekannt, daß positiv geladene Stoffe zu Muskelkontraktionen führen (44), daß der Basaltonus bei Ca^{+}-Mangel abfällt (27) und, daß eine Zunahme der K^{+}-Konzentration die Spontanfrequenz und den Basaltonus steigert, nach anfänglichem Absinken sogar bis zur Kontraktur (37). Da die Versuchsbedingungen

immer dieselben waren und die verwandte Tyrode immer die gleiche Zusammensetzung hatte, dürfte dies alles bei unseren Versuchen nicht zutreffen.

Hypoxie, die eine Kontraktionszunahme bedingt (61), scheidet ursächlich aus, da die Perfusion mit Carbogen immer und bereits ausreichend lange vor Versuchsbeginn bestand.

Nach Untersuchungen von COREY und Mitarbeitern (10) dürften bei nichtgraviden Uterusmuskeln auch die Gabe von Medikamenten zur Sedierung, zur Analgesie oder Anästhesie keinen Einfluß auf die Aktivität haben. Damit kann der Einfluß der Narkose, die bei der Entfernung des Uterus notwendig war, ausgeschlossen werden.

Unsere 100 % - Werte stellen eine willkürliche Ausgangsbasis dar. Infolgedessen treten starke Schwankungen auf, die aus den Aktivitätsänderungen zu erklären sind; jeder Muskel hat eine andere Spontanaktivität und schon spontan treten sehr starke Schwankungen auf.

Die vorliegenden Befunde verlangen daher eine höchst vorsichtige Interpretation. Der Schluß liegt nahe, daß am nichtschwangeren Uterusmuskelstreifen HCG einen stimulierenden Einfluß in den erwähnten Konzentrationen hat. Es unterscheidet sich vom in-vitro-Verhalten des Uterus gegenüber Oxytocin kaum. Die Tatsache, daß die HCG-Wirkung dosisabhängig und ein ungefährer Schwellenwert bestimmbar ist, läßt es als möglich erscheinen, daß die Wehenbereitschaft des Uterus unter anderem auch vom HCG-Spiegel abhängig ist und läßt neue Gesichtspunkte auftauchen. Für eine neue Arbeitshypothese über die Ursache des Weheneintritts reichen die vorliegenden Untersuchungen nicht aus, und es muß dem in-vivo-Versuch vorbehalten bleiben, weitere Erkenntnisse zu sammeln. Für HCG besteht jedenfalls eine gewisse Gesetzmäßigkeit: Kontraktionsamplituden- und Basaltonusanstieg.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Prüfung des Verhaltens der Spontanaktivität isolierter Muskelstreifenpräparate aus nichtschwangeren Uteri gegenüber menschlichem Chorion-gonadotropin (HCG) berichtet. In der beschriebenen Versuchsanordnung (einer modifizierten Magnus-Kehrer-Apparatur) wurden der Badflüssigkeit unterschiedliche HCG-Konzentrationen von 100 I.E./l bis 24000 I.E./l zugesetzt. Als Nährlösung und Träger des Versuchspharmakons diente Tyrodelösung in angegebener Zusammensetzung.

Versuchspharmakon war "Primogonyl^{R} 1000", ein kristallines HCG-Handelspräparat in Trockenampullen. Dieses wurde mit 0,9 %iger NaCl gelöst und enthielt als Stabilisator 1,19 mg Dextrin pro 1000 I.E. HCG. Daher gelangten als weitere Untersuchungsserien dextrinfreies HCG, reines Dextrin und 0,9 %ige NaCl in den den HCG Konzentrationen äquivalenten Mengen sowie Tyrodelösung derselben Zusammensetzung und Temperatur zur Prüfung.

In insgesamt 64 Versuchen, von denen 36 mit Primogonyl^{R}, 17 mit dextrinfreiem HCG, 7 mit reinem Dextrin, 2 mit 0,9 %iger NaCl und 2 mit reiner Tyrodelösung durchgeführt wurden, wurde die Beeinflussung der Spontanaktivität durch diese Stoffe untersucht. Primogonyl^{R}, dextrinfreies HCG und Dextrin hatten jeweils eine "stimulatory response" (SR) zur Folge, das heißt wenigstens einer der Parameter Kontraktionsfrequenz, Kontraktionsamplitude, Basaltonus und Kontraktionsdauer zeigte eine augenfällige Zunahme. Dabei ergaben sich jedoch qualitative und quantitative Unterschiede zwischen HCG (Primogonyl^{R} und dextrinfreies HCG) und Dextrin. Primogonyl^{R} zeigte nach 5 bis 10 Minuten einen Tonusanstieg, der mit steigender Konzentration zunahm und nach ungefähr 15 Minuten wieder abfiel. Die Kontraktionsamplitude und die Kontraktionsdauer nahmen ebenfalls zu, die Kontraktionsfrequenz ab. Die Amplitude zeigte dabei eine oft kurzfristige Verringerung, um mit abfallendem Tonus meist erheblich anzusteigen. Das beste Ansprechen der Präparate fand sich bei einer Konzentration von 1000 I.E./l. Ein Schwellenwert war bei 200 bis 500 I.E./l festzustellen

Dextrinfreies HCG zeigte nach 10 bis 15 Minuten eine Basaltonuserhöhung ;auch die Kontraktionsamplitude und die Kontraktionsfrequenz stiegen an und behielten meist maximale Höhen. Die Kontraktionsfrequenz nahm wiederum ab. Ein Schwellenwert war bei 1000 bis 4000 I.E./l zu ermitteln. Beiden HCG-Präparaten war eine ausgesprochene Koordinierung und Rhythmisierung der Spontanaktivität eigen.

Dextrin wies ebenfalls einen Basaltonusanstieg auf, der jedoch bald wieder unter den Ausgangswert absank. Ein Kontraktionsamplitudenanstieg setzte erst verspätet ein. Die Kontraktionsdauer und die Kontraktionsfrequenz zeigten ein uncharakteristisches Verhalten. Eine Konzentrationsabhängigkeit konnte beim Dextrin nicht festgestellt werden. Es fehlte ihm die Fähigkeit, die Aktivität zu koordinieren und zu rhythmisieren.

Erwartungsgemäß zeigten sich unter 0,9 %iger NaCl und Tyrode keine Veränderungen der Spontanaktivität.
HCG hat im in-vitro-Versuch einen aktivitätssteigernden Einfluß auf die Uterusmuskulatur. Die Tatsache, daß eine Konzentrationsabhängigkeit nachzuweisen ist, läßt die Vermutung zu, daß HCG in Korrelation zur Wehentätigkeit steht. Eine Beweisführung mittels des in-vitro-Versuches ist jedoch nicht möglich.

VII. VERZEICHNIS DES SCHRIFTTUMS

(1)	Ahlgren,M. and Kullander,H.	The influence of temperature on the motility of the human uterus in vitro	Acta obstet.gynec.scand. 38, 243 (1959)
(2)	Apostolakis,M. und Voigt, K.D.	Gonadotropine	(Thieme, Stuttgart 1965)
(3)	Augustin, E.	Der Gehalt der Placenta an gonadotropem Hormon in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten	Arch.exp. Path.Pharmakol. 197, 292 (1940/41)
(4)	Berger,M.	Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus	Fortschr.Geburtsh.Gynäk. vol.16,3 (Karger, Basel/New York 1963)
(5)	Berger,M. und Neuweiler,W.	Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus	Fortschr.Geburtsh.Gynäk. vol 19 (Karger, Basel/New York 1964)
(6)	Bleichert,A.	Allgemeine Muskelphysiologie	in Landois-Rosemanns Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd.II, 473 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962)
(7)	Brown,W.E. and Bradbury, J.T.	A study of the physiologic action of human chorionic hormone	Amer.J.Obstet.Gynec. 53, 749 (1947)
(8)	Bülbring,E.	Membrane potential of smooth muscle fibres of the taenia coli of the guinea-pig	J.Physiol.(Lond.) 125, 302 (1954)
(9)	Bülbring,E.	Die Physiologie des glatten Muskels	Pflügers Arch.ges.Physiol. 273, 1 (1961)

(10)	Corey,E.L. Mc Gaughey,H.S. jr. and Thornton,W.N	Observations on the spontaneous motility of human uterine muscle in vitro	Amer.J.Obstet.Gynec. 78, 20 (1959)
(11)	Corey,E.L. Mc Gaughey,H.S. jr., Yon,J.L.jr. and Thornton,W.N. jr.	Effects of environmental pH, sodium concentration and temperature on the spontaneous motility of isolated human uterine muscle	Amer.J.Obstet.Gynec. 82, 1201 (1961)
(12)	Cretius,K.	Über den wechselnden Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an kontraktilen Proteinen	Gynaecologia 143, 192 (1957)
(13)	Cretius,K.	Energiereiche Phosphate in der menschlichen Uterusmuskulatur	Fortschr.Geburtsh.Gynäk. vol.7, 29 (Karger, Basel/ New York 1958)
(14)	Cretius,K.	Die Geburt	in Schwalm-Döderleins Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. II (Urban& Schwarzenberg, München-Berlin 1964)
(15)	Csapo,A.	The relation of threshold to the K-gradient in the myometrium	J.Physiol.(Lond.) 133, 145 (1956)
(16)	Csapo,A.	Zur Molekular-Physiologie und Regulation des Uterus	Bibl.gynaec.vol. 20, 27 (Karger, Basel/New York 1959)
(17)	Csapo,A.	The onset of labour	Lancet 7197, vol.2,277 (1961)
(18)	Csapo,A. and Goodall,M.C.	Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status	J.Physiol.(Lond.) 126, 384 (1954)

(19)	Csapo,A.I. and Pinto-Dantas,C.R.	The cyclic activity of the nonpregnant human uterus	Fertil.Steril. 17, 34 (1966)
(20)	Dessarzin,D. et Stamm,O.	Action inhibitrice des gonadotrophines choriales sur l'uterus	Gynaecologia 154, 272 (1962)
(21)	Diczfalusy,E. and Troen,Ph.	Endocrine functions of the human placenta	Vitamins, Hormones, N.Y.,19, 230 (1961)
(22)	Döring,G.K.	Physiologie der Fortpflanzung	in Landois-Rosemanns Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd.I; 28.Aufl., 428-468 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962)
(23)	Evans,C.L. and Underhill,S.W.F.	Studies on the physiology of the plain muscle; I the effect of alternation of hydrogen ion-concentration of the tone and contraction of plain muscle	J.Physiol.(Lond.) 58, 1 (1923/24)
(24)	Fellner,O.	Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten aus der Placenta und den weiblichen Sexualorganen auf das Genitale	Arch.Gynäk. 100, 641 (1913)
(25)	Greven,K.	Zur Physiologie der Uterusmuskulatur	Bibl.gynaec.vol.20, 2-20 (Karger, Basel/New York 1959)
(26)	Gutiérrez,D.A. y Terragno,N.A.	Tecnica de registro de las contraciones de tiras de utero human "in vitro"	Acta ginêc. (Madrid) 15, 315 (1964)
(27)	Hasselbach,W.	Die contractilen Strukturen der Uterusmuskulatur und ihre Besonderheiten	Arch.Gynäk. 202, 23 (1965)

(28)	Hasselbach,W. und Ledermair,O.	Die kontraktilen Proteine der Skelett- und Uterusmuskulatur	Fortschr.Geburts.Gynäk. 7, 15 (Karger, Basel/New York 1958)
(29)	Henatsch,H.D.	Allgemeine Elektrophysiologie der erregbaren Strukturen	in Landois-Rosemanns Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd. II; 28.Aufl., 547 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962)
(30)	Hodgkin,A.L.	The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle	Biol.Rev. 26, 339 (1951)
(31)	Jung,H.	Über die Aktionspotentiale am schwangeren Uterus	Pflügers Arch.ges. Physiol. 262, 13 (1955)
(32)	Jung,H.	Über den Einfluß der Östrogene und Gestagene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus	Pflügers Arch.ges.Physiol. 263, 427 (1956)
(33)	Jung,H.	Erregungsleitung und Erregungsrückbildung am Uterus	Z.Geburtsh.Gynäk. 147, 51 (1956)
(34)	Jung,H.	Über die Beziehung der Aktionspotentiale des Uterus zur mechanischen Leistung	Pflügers Arch.ges.Physiol. 263, 419 (1956)
(35)	Jung,H.	Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins	Arch.Gynäk. 190, 194 (1957)
(36)	Jung,H.	Die Bedeutung des Membranpotentials der Uterusmuskelzelle für die Erregung und Erregbarkeit	Bibl.gynaec.vol.20, 52 (Karger, Basel/New York 1959)
(37)	Jung,H.	Der Einfluß veränderter extracellulärer K-Konzentration auf das Ruhepotential und die Motilität des Uterus	Arch.Gynäk. 192, 96 (1959)

(38)	Jung,H.	Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uterusmuskulatur	Klin.Wschr. 38, 868 (1960)
(39)	Jung,H.	Erregungsphysiologie des Uterus	Arch.Gynäk. 202, 14 (1965)
(40)	Jung,H.	Zur Physiologie und Klinik der hormonalen Uterusregulation	Bibl.gynaec.fasc. 33 (Karger, Basel/New York 1965)
(41)	Kehrer,E.	Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien	Arch.Gynäk. 81, 160 (1907)
(42)	Kilb,H. und Stämpfli,R.	Ein Vielweghahn zur raschen Umschaltung auf verschiedene Durchströmungsflüssigkeiten	Helv.physiol.pharmacol.Acta 13, 191 (1955)
(43)	Kilb,H. und Stämpfli,R.	Eine Vorrichtung zur Membranpotentialmessung am einzelnen bespülten Ranvierschen Schnürring in Ruhe und Erregung	Helv.physiol.pharmacol.Acta 14, 251 (1956)
(44)	Klingenberg,H.G.	Untersuchungen über die Wirkung elektrisch geladener Stoffe auf die glatte Muskulatur	Z.Biol. 108, 312 (1956)
(45)	Knaus,H.	Die Physiologie der Zeugung des Menschen	4.Aufl. (Maudrich, Wien-Düsseldorf 1953)
(46)	Kumar,D.	In vitro inhibitory effect of progesterone on extrauterine human muscle	Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 1300 (1962)
(47)	Kumar,D., Goodno,J.A. and Barnes,A.C.	Studies in human myometrium during pregnancy. IV: in vitro progesterone-oxytocin relationship	Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 1111 (1962)

(48)	Liebau,H., Distler,A. und Wolff,H.P.	Untersuchungen zur indirekten, sympathomimetischen Wirkung von Angiotensin an isolierten Blutgefäßen	Klin.Wschr. 6, 322 (1966)
(49)	Mc Gaughey,H.S. jr., Scoggin,W.A., Johnson,W.L. and Thornton,W.N.jr.	Definition of the stimulatory response of isolated human uterine tissues	Amer.J.Obstet.Gynec. 88, 68 (1964)
(50)	Neumann,F. und Hempel,R.	Hemmung der Uteruswirkung von Oxytocin durch Gestagene	Acta endocrin., Kbh. 48, 645 (1965)
(51)	Neumann,F. und Hempel,R.	Hemmung der Uteruswirkung von Oxytocin durch wasserlösliche Steroide	Acta endocrin., Kbh. 48, 656 (1965)
(52)	Pinto,R.M., Montuori,E., Lerner,U., Balciron,H., Glantermann,M. and Nemirovski,H.	Effect of progesterone on the oxytocic action of estradiol - 17_{β}	Amer.J.Obstet.Gynec. 91, 1084 (1965)
(53)	Sandberg,F., Ingelmann-Sundberg,A., Lindgren,L. and Ryden,G.	In vitro studies of the motility of the human uterus - part I: the spontaneous motility in different parts of the non-pregnant uterus during the sexual cycle and in the menopause and its correlation with the actomyosin content	J.Obstet.Gynaec.brit. Cwlth. 64, 334 (1957)
(54)	Schwalm,H. und Cretius,K.	Über den Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an contractilen Proteinen, an wasserlöslichen Proteinen und an Stromaeiweiß	Arch.Gynäk. 191, 271 (1958)

(55)	Stamm,O.	Effet inhibiteur des gonadotrophines choriales sur la motilité utérine	Schweiz.med.Wschr. 14, 383 (1959)
(56)	Stamm,O., Monnier,J. und Weigel,U.	Physiologische Eigenschaften eines hochgereinigten gonadotropinähnlichen Placenta-Hormons	Geburts.Frauenheilk. 22, 939 (1962)
(57)	Sureau,C.	L'uterus humain - Physiologie de sa contraction	Thérapie 15, 393 (1960)
(58)	Tapfer,S.	Die hormonale Steuerung der Geburt	(Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1944)
(59)	Tapfer,S.	Follikelhormon als Wehenmittel	Bibl.gynaec.vol.20, 162 (Karger, Basel/ New York 1959)
(60)	Ufer,J.	Hormontherapie in der Frauenheilkunde; Grundlagen und Praxis	3.Aufl. (de Gruyter & Co., Berlin 1966)
(61)	van Liere,E.J., Bell,W.E., Mazzocco,T.R. and Northup,D.W.	Mechanism of action of nitrous oxide, ether and chloroform on the uterus	Amer.J.Obstet.Gynec. 90, 811 (1964)
(62)	Wagner,H.	Untersuchungen über uterotrope Wirkungen von Steroiden und Gonadotropinen	Z.Geburtsh.Gynäk. 156, 257 (1961)
(63)	Wetzstein,R.	Der Uterusmuskel. Morphologie	Arch.Gynäk. 202, 1 (1965)
(64)	Wiciński, R.	Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Wehentätigkeit	Gynaecologia 144, 242 (1957)
(65)	Wiciński,R.	Weitere Untersuchungen über die quantitative Bestimmung der Wehentätigkeit	Bibl.gynaec.vol.20,116 (Karger, Basel/New York 1959)

(66)	Winter,W. und Uter,F.	Halothan-Narkose und Uterusrelaxation	Anaesthesist 14, 83 (1965)
(67)	Yokoyama,S.	Grundsätzliche Eigenschaften der mechanischen Tätigkeit der Dünndarmmuskulatur	Pflügers Arch.ges.Physiol. 287, 124 (1966)
(68)	Zimmer,F.	Die plastischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur	Geburts.Frauenheilk. 22, 1026 (1962)
(69)	Zimmer,F.	Die elastischen Eigenschaften des Myometriums und ihre Bedeutung	Bibl.gynaec.vol.20, 21 (Karger, Basel/ New York 1959)

Herrn Prof. Dr. med. H. Limburg danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Dr. med. G. Loskant danke ich besonders für die Einführung in die Methodik und für seine wohlwollende Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 19. November 1939 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Kurt Voegele und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Bath in Nagold in Baden-Württemberg geboren.

Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Grundschule in Nagold und anschließend das dortige Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium. An diesem legte ich am 25. Februar 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach 18-monatigem Grundwehrdienst verließ ich die Bundeswehr mit dem Dienstgrad eines Leutnant der Reserve.

Zum Sommersemester 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken und Homburg. Dort legte ich am 20. August 1962 die naturwissenschaftliche und am 20. Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung ab.

Während des 2. klinischen Semesters weilte ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Nach meiner Rückkehr an die Universität des Saarlandes, schloß ich mein Studium am 19. Dezember 1967 mit dem Staatsexamen ab.

Seit dem 2. September 1966 bin ich verheiratet und wohne in Homburg-Saar, Kaiserslauterner Straße 108.

Vom 1. April bis 31. Juli 1968 war ich als Medizinalassistent in der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten auf dem Winterberg in Saarbrücken tätig. Gegenwärtig arbeite ich vorübergehend auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Nagold.

Bönecke-Druck - Clausthal-Zellerfeld 29